

**Die Nebennierenrinden-Insuffizienz
und ihre
therapeutische Beeinflußbarkeit**

Herbert Geerling

Druck: Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 21777

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr.med. Dr.phil. G. BODECHTEL

DIE NEBENNIERENRINDEN-INSUFFIZIENZ
UND IHRE
THERAPEUTISCHE BEEINFLUSSBARKEIT

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Herbert Geerling
aus München

1958



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. H. LEY

Korreferent: Professor Dr. Dr. G. BODECHTEL

Tag der mündlichen Prüfung: 11. 12. 1958

M E I N E M V A T E R



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Herrn Professor Dr. med. Dr. phil. G. BODECHTEL sage
ich für die Überlassung des Themas meinen ergebenen
Dank.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. H. LEY für wertvol-
le Hinweise.

DIE NEBENNIERENRINDEN-INSUFFIZIENZ

und ihre

THERAPEUTISCHE BEEINFLUSSBARKEIT

Durch die bedeutende Entwicklung der Biochemie auf dem Gebiete der Hormonforschung in den letzten Jahrzehnten haben wir immer neue Einblicke in die physiologisch-chemischen Vorgänge, die mit der Produktion, Struktur und Wirksamkeit der Nebennierenrinden-Hormone zusammenhängen, gewonnen. Diese biochemischen Fortschritte werden zur Zeit in wachsendem Umfange auf die Klinik übertragen.

So ergaben sich weitgehende, allgemein-klinische Konsequenzen für die Therapie einer Reihe von nicht endokrinen Erkrankungen mit Cortison und seinen Derivaten: z.B. bei Rheumatismus, Asthma bronchiale, Leberparenchymschäden, Hautaffektionen oder Augenkrankheiten. Insbesondere aber für die Substitutionstherapie bei Nebennierenrinden-Insuffizienz wurden günstigere Voraussetzungen geschaffen.

Eine Nebennierenrinden-Substitutionstherapie wird immer dann notwendig sein, wenn eine Störung der Nebennierenrindenfunktion im Sinne einer Unterfunktion oder eines völligen Ausfalles der Nebennierenrinde vorliegt. Dabei kommt es zu einem charakteristischen Symptomkomplex leichter Art bis zu schweren, lebensbedrohenden Zuständen.

Da es verschiedene Ursachen für den Zustand einer Nebennierenrinden-Insuffizienz geben kann, und da die Kenntnis dieser Ursachen ebenso wie des Ausmaßes der Insuffizienz von Bedeutung für die Therapie ist, muß man sich mit Hilfe einiger klinischer Untersuchungsmethoden und Tests Klarheit in dieser Hinsicht verschaffen. Aus der Entwicklung des Krankheitsbildes ergeben sich dann die weiteren Hinweise für notwendige Korrekturen der Therapie.

Es sollen nun in der Reihenfolge, wie sie für das klinische Vorgehen notwendig erscheinen, folgende Punkte behandelt werden:

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
DIE ANATOMIE DER NEBENNIEREN	15
I. Historisches	15
II. Die derzeitigen anatomischen Daten der Nebennieren	17
A. Makroskopisch	17
B. Mikroskopisch	18
DIE PHYSIOLOGIE DER NEBENNIEREN-RINDE	19
I. Historisches über die Erforschung der physiologischen Wirksamkeit der Nebennierenrinden-Hormone	19
II. Die bisher bekannten Nebennierenrindenhormone	21
III. Zur Frage nach den genuinen Hormonen der Neben- nierenrinde	22
IV. Zur Steuerung der Nebennierenrinden-Sekretion	23
V. Zur Steuerung der ACTH-Sekretion	24
VI. Zur physiologischen Wirksamkeit der Mineralocorticoide	24
A. Aldosteron	25
B. Desoxycorticosteron	27
VII. Zur physiologischen Wirksamkeit der Glucocorticoide	28
A. Cortison	29
B. Hydrocortison	30
1. Kohlenhydratstoffwechsel	31
2. Eiweißstoffwechsel	33
3. Fettstoffwechsel	34
4. Mineralhaushalt	34
5. Wasserhaushalt	35
6. Bindegewebe	35
7. Blutzellen	36
8. Herz-Gefäßsystem	39
9. Gastro-intestinales System	41
10. Zentralnervensystem	42
11. Parenchym der Niere	42
12. Innersekretorische Drüsen	43
13. Abwehrreaktionen des Organismus	45
14. Zur Toxizität von Cortison und Hydrocortison	46
C. Corticosteron	47

	Seite
VIII. Zur Wirksamkeit künstlicher Nebennierenrinden-Hormone	47
A. Fluorohydrocortison und Chlorohydrocortison	48
B. Dehydrocortison (Prednison) und Dehydrohydrocortison (Prednisolon)	48
IX. Zur Wirksamkeit der androgenen Substanzen der Nebennierenrinde	49
DIE NEBENNIERENRINDEN-INSUFFIZIENZ	50
I. Schilderung des klinischen Bildes einer chronischen Nebennierenrinden-Insuffizienz am Beispiel des Morbus Addison	50
A. Die Symptome und ihre pathogenetische Ableitung	51
1. Schwäche und Ermüdbarkeit	51
2. Hypotonie	52
3. Gewichtsabnahme	53
4. Hyperpigmentierung	54
5. Hypoglykaemie	57
6. Gastrointestinale Störungen	58
7. Unfähigkeit zur raschen Diurese nach Wasserbelastung	58
8. Psychische Veränderungen	60
B. Zu den klinisch leicht faßbaren Befunden bei einer chronischen Nebennierenrinden-Insuffizienz	61
1. Zum Nachweis von Hydrocortison im Blut	61
2. Nachweis der Abbauprodukte der Nebennierenrindenhormone im Harn	61
3. Zu den Elektrolytwerten im Serum	64
4. Das Blutbild	65
5. Zur Bluteindickung	66
6. Der Grundumsatzwert	66
7. Röntgenologische Untersuchung	67
8. Das Elektrokardiogramm	67
9. Das Elektroencephalogramm	68

	Seite
C. Die Funktions- und Belastungsproben bei der Nebennierenrinden-Insuffizienz	68
1. Der ACTH-Test nach Thorn	69
a. Prinzip, Durchführung und Ergebnis	69
b. Zu den möglichen Fehlerquellen bei der technischen Durchführung des Thorn-Tests	70
c. Weitere Ursachen für einen Ausfall des ACTH-Tests, der dem klinischen Befund widerspricht	73
d. Modifizierungen des ACTH-Tests	82
e. Eigene Erfahrungen	84
2. Der Adrenalin-Test auf die Unversehrtheit des Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Systems	103
3. Der Robinson-Power-Kepler-Test	104
4. Zur induzierten Hypoglykämie	106
5. Zur Verschärfung des Elektrolytdefizits	108
D. Zur Differentialdiagnose bei Morbus Addison	109
II. Die akute Nebennierenrinden-Insuffizienz (Addison-Krise)	112
A. Schilderung des Zustandsbildes	112
B. Differentialdiagnose	113
III. Einteilung der verschiedenen Formen der Nebennierenrinden-Insuffizienz unter Berücksichtigung der Ätiologie und des klinischen Verlaufes	114
A. Die chronischen Nebennierenrinden-Insuffizienzen	117
1. Die Chronische, absolute, primäre NNR-Insuffizienz	117
2. Die chronische, absolute, sekundäre NNR-Insuffizienz	119
3. Die chronische, relative NNR-Insuffizienz	120
B. Die reversiblen Nebennierenrinden-Insuffizienzen	121
1. Inaktivitätsatrophie der NNR infolge mangelhafter Stimulierung durch den Hypophysenvorderlappen, während einer ausgedehnten Steroidhormon-Therapie	121

	Seite
2. Erschöpfung der Nebennierenrinden-Funktions- reserve nach Überbeanspruchung	124
3. Gestörte Nebennierenrinden-Funktion als Folge anderer, nicht endokriner Erkrankungen	124
C. Die kongenitale Nebennierenrinden-Insuffizienz	126
1. Die kongenitale NNR-Hypoplasie	126
2. Das kongenitale adrenogenitale Syndrom	127
3. Die kongenitale Lipoidhyperplasie der Nebennierenrinde	128
D. Die akute Nebennierenrinden-Insuffizienz	128
E. Die kryptogenetische NNR-Insuffizienz	131
DIE THERAPEUTISCHE BEEINFLUSSUNG DER NEBENNIEREN- RINDEN-INSUFFIZIENZ	133
I. Zur Form, in der die Nebennierenrinden-Hormone für die Substitutionstherapie zur Verfügung stehen	134
A. Organtransplantate	134
B. Nebennieren- (Rinden) Extrakte	134
C. 11-Desoxycorticosteron	136
D. Cortison	140
E. Hydrocortison	142
F. Fluorohydrocortison und Chlorohydrocortison	143
G. Prednison und Prednisolon	144
H. Aldosteron	145
II. Die Substitutionstherapie bei den verschiedenen Formen von Nebennierenrinden-Insuffizienz	145
A. Die Therapie der chronischen, absoluten, primären NNR-Insuffizienz	145
B. Die Therapie des Morbus Addison, der durch andere Erkrankungen kompliziert ist	156
1. Morbus Addison und Tuberkulose	156
2. Morbus Addison und Pankreas-Diabetes	157
3. Morbus Addison und Gravidität	158
4. Morbus Addison und schwere, fieberhafte Erkrankungen	158
5. Therapie des Morbus Addison bei operativen Eingriffen und schweren zusätzlichen Belastungen	159

	Seite
C. Die Therapie bei sekundär (endokrin) chronischer Nebennierenrinden-Insuffizienz (Panhypopituitarismus)	159
D. Die Therapie bei sekundärer, reversibler NNR-Insuffizienz	160
E. Die Therapie bei kongenitalem adrenogenitalem Syndrom	161
F. Die Therapie bei primärer, relativer NNR-Insuffizienz	162
G. Die Behandlung der sogenannten Addisonismen	162
H. Die Behandlung der Nebennierenrinden-Krise	163
1. Die Behandlung einer NNR-Krise bei einem Patienten, bei dem eine bisher unbekannte und unbehandelte NNR-Insuffizienz besteht	163
2. Die Behandlung einer NNR-Krise bei einem Patienten, bei dem das Bestehen einer NNR-Insuffizienz bereits früher erkannt worden war, und der schon unter einer Steroidhormon-Substitutionsbehandlung gestanden hatte	166
III. Zur Substitutionstherapie bei operativer Entfernung von NNR-Gewebe	167

DIE ANATOMIE DER NEBENNIEREN

Historisches

Die Anatomen stellten erst relativ spät ein Vorhandensein der Nebennieren fest. In der Antike waren diese Organe offenbar noch völlig unbekannt, auch GALEN und VESAL (1514 - 1564) wußten noch nichts von ihrer Existenz. Zum erstenmal hat BARTHOLOMÄO EUSTACHIO, ein italienischer Anatom, 1563 die "glandulae, qui renibus incumbunt" in seinen opuscula anatomica beschrieben, ohne dabei jedoch auf deren mutmaßliche Funktion einzugehen. Er schildert sie, als einen Querfinger breit, zwei Querfinger lang, teils in Form den Nieren, teils einer kleinen Plazenta ähnlich.

Ebenfalls zurückhaltend in der Beurteilung der Nebennierenfunktion war der Basler Anatom CASPAR BAUHIN. In seinem damals meist benützten Lehrbuch der Anatomie, *Theatrum Anatomicum*, findet sich jedoch die erste brauchbare Abbildung der Nebennieren (1605). Während EUSTACHIO die Nebennieren nicht durchgeschnitten zu haben scheint, berichtet BAUHIN in einer späteren Bearbeitung seiner Anatomie (1621) von einer schwarzen, unreinen Flüssigkeit, die sich in ihrem Inneren befände. Diese Flüssigkeit hält er für Galle und bringt sie in Zusammenhang mit Erscheinungen des Gallenstoffwechsels, der damals noch nicht bekannt war. CASPAR BARTHOLIN (der Ältere) nannte die Nebennieren aus diesem Grunde auch die *capsulae atrabiliariae* (1641, posthum. Ed.).

Der große italienische Anatom CASSERIO im 16. Jahrhundert sprach von den Nebennieren als von den *renes succenturiati*, was frei übersetzt zum ersten mal soviel wie Nebennieren bedeutet.

Der englische Arzt THOMAS WHARTON, dessen Namen die Sulze der Nabelschnur heute noch trägt, veröffentlichte 1656 eine Monographie über alle drüsigen Organe. In seiner *Adenographia sive glandularum totius corporis descripto*, in der er allerdings noch keinen grundsätzlichen Unterschied zwischen inner- und außerssekretorischen Drüsen macht, referiert er alle bisherigen Kenntnisse über die *glandulae rena-*

les und ergänzt sie durch eigene, wichtige vergleichend-anatomische Studien. Er äußert zum ersten Male Zweifel darüber, ob die Nebennieren Exkretionsorgane seien und nimmt an, daß es sich bei ihrem Stoffwechselerzeugnis um eine *materia utilis* handeln müsse.

In einem deutschen anatomischen Lehrbuch des frühen Barock von Johann VESLING aus Minden in Westfalen, der Anfang des 17. Jahrhunderts Professor in Padua und einer der berühmtesten Lehrer seiner Zeit war, heißt es:

"Auf einem jedwedem Nieren lieget außen und oben zu ein drüseliches Wesen / welches der Nebennier und der schwartzen Gallen-häuslein genennet wird / An Gestalt sind sie oftmals den Nieren gleich / sintemahl sie länglicht / rund / und etwas breit eingedrückt / bißweilen aber sind sie oben ausgegraben / und also eckicht.

Inwendig haben sie eine kleine Höle / in welcher man eine schwarzte und unreine Materie antrifft

Was für einen Nutzen diese Drüseln haben / hat menschlicher Verstand bißher noch nicht genug nachsinnen können man hält aber dafür / daß sie zu der Anziehung der saltzigen Feuchtigkeit in etwas behülflich seyn / und ein Theil der schwartzen Galle in ihnen verborgen halten / so da gleich als ein Laab die Absonderung des Saltzwassers von ihrem Geblüt befördere. Man meint auch / daß sie die benachbarten Theile / theils unterstützen / theils bewahren, doch aber befinden sich oftmahls mehr solcher Drüseln / wiewohl kleiner / bey den Gefäßen der Nieren / welche auch ihre Blut- und Pulsadern haben / und den vorigen an Gestalt gantz ähnlich sind."

(deutsche Übersetzung 1688)

Die derzeitigen anatomischen Daten der Nebennieren

Makroskopisch:

Die Nebennieren liegen im spatium retroperitoneale. Die rechte Nebenniere ist abgeplattet, dreieckig, die linke hat die Form eines Halbmondes. Jedes Organ ist etwa 12 g schwer. Man unterscheidet an jeder Nebenniere eine Einziehung, den hilus corporis suprarenalis, drei Flächen: facies ventralis, dorsalis und renalis, sowie einen margo medialis und cranialis.

Die unterschiedlichen Formen der rechten und linken Nebenniere werden durch die verschiedenen Beziehungen zu den Nieren rechts und links hervorgerufen. Rechts sitzt die Nebenniere dem Nierenpol kappenförmig auf, links liegt sie dem medialen Nierenrande bis zum Hilus herab an. Die Flächen der Nebennieren sehen nach vorne und nach hinten, die facies renalis ist der Niere angelagert.

Nieren und Nebennieren werden von gemeinsamen Hüllen umschlossen, die zu ihrer Befestigung beitragen. Die capsula fibrosa gehört nur der Niere an, während die capsula adiposa und die fascia renalis beide Organe umfassen.

Bei mittlerer Lage der Nieren liegt die rechte Nebenniere in Höhe des elften, die linke in Höhe des zwölften Brustwirbels.

Ihren arteriellen Zufluß erhält jede Nebenniere aus drei verschiedenen Quellgebieten:

- 1.) Aus der arteria phrenica abdominalis über die rr. suprarenales,
- 2.) durch die arteria suprarenalis, welche ein direkter Zweig aus der Aorta ist,
- 3.) durch die rr. suprarenales aus der arteria renalis.

Variationen dieser typischen Anordnung sind häufig. Die Nebennierenvenen vereinigen sich zur vena suprarenalis, die meist in die vena cava renalis mündet, die sich rechts aber auch in die vena cava caudalis und links in eine Zwerchfellvene ergießen kann.

Nerven erreichen Niere und Nebenniere, indem sie um die zuführenden Arterien den plexus renalis und suprarenalis bilden. Die plexus erhalten sympathische und parasympathische Fasern aus dem Ganglion coeliacum, außerdem direkte Fasern aus dem Grenzstrang, dem nervus splanchnicus minor und aus dem plexus aorticus abdominalis.

Mikroskopisch:

Die Vereinigung von Nebennierenrinde und Nebennierenmark zu einem einheitlichen Organ wurde erst in der Reihe der Wirbeltiere erworben. Bei den niederen Fischen ist der Rindenanteil noch völlig vom Markanteil, dem Adrenalorgan, getrennt. Während der ontogenetischen Entwicklung entsteht das Mark aus dem Ektoderm, insbesondere aus der Anlage des sympathischen Nervensystems, später entwickelt sich dann aus dem benachbarten Coelomepithel, also aus mesodermalem Gewebe, die Nebennierenrinde.

An dem ausgereiften Organ, bei dem beim Gesunden die Rinde ca. 80% des Gesamtorgans ausmacht, ist die Rinde in drei Schichten gegliedert.

Die äußerste Schicht ist die zona glomerulosa, in der Epithelzellen in glomerulusartiger Anordnung liegen. Aus diesen Zellhaufen gehen Epithelstränge hervor, die die mittlere Schicht, die zona fasciculata, bilden. Die chemische Analyse ergibt hier einen relativ hohen Gehalt an nicht-Sterinfetten, eine beträchtliche Menge von Cholesterinestern sowie eine geringere Menge von freiem Cholesterin.

Die innerste Rindenschicht, die zona reticularis, ist gekennzeichnet durch abgeflachte, in mehreren Schichten übereinandergelagerte Epithelien, in denen sich zum Teil ein feinkörniges, braunes Pigment findet.

Die inkretorisch aktivste Zone scheint die zona fasciculata zu sein, während die beiden anderen Schichten offenbar mehr eine Reservefunktion haben. Sie können jederzeit, bei besonderer Beanspruchung der Nebennierenrinde in die Funktionsschicht miteinbezogen werden, so daß die gesamte Nebennierenrinde von der Kapsel bis zum Mark aus stark Lipoidhaltigem fasciculata Parenchym besteht (Tonutti).

Man nimmt heute an, daß das Aldosteron in der zona glomerulosa, Cortisol in der zona fasciculata und die Androgene in der zona reticularis gebildet werden.

DIE PHYSIOLOGIE DER NEBENNIEREN-RINDE

Historisches über die Erforschung der physiologischen Wirksamkeit der Nebennierenrinden -- Hormone

- 1855 THOMAS ADDISON veröffentlicht seine Monographie: On the constitutional and local effects of the suprarenal glands. Diese Monographie ist die klassische Beschreibung der Nebennierenrinden-Insuffizienz.
Zum ersten Male werden die Symptome als Folge einer Nebennieren-Erkrankung gedeutet. (1)
- 1856 BROWN-SÉQUARD erbringt in Tierexperimenten den Beweis für die Lebensnotwendigkeit der Nebennieren. (2)
- 1896 Sir WILLIAM OSLER gelingt die erste wirksame Substitutionstherapie bei Nebennierenrinden-Insuffizienz mit einem Nebennieren-Extrakt. (3)
- 1901 TAKAMINE berichtet über die gelungene Isolierung des Adrenalins. Es wurde lange Zeit als das entscheidende Prinzip der Nebenniere angesehen.
- 1926 SMITH stellt eine Atrophie der Nebennieren nach Hypophysektomie fest, und EVANS kann diese Atrophie durch Gabe von Hypophysenextrakt verhindern.
- 1932 CUSHING schildert das nach ihm benannte Krankheitsbild.
- 1933 LOEB und HARROP berichten zum ersten Male über die Bedeutung der Serumelektrolyte beim Morbus Addison und begründen darauf ihre Kochsalztherapie. (4, 5)
- KENDALL und GROLLMAN isolieren zum ersten Male physiologisch aktive, kristallinische Nebennierenrinden-Steroide. (6, 7)
- 1937 TRUSZKOWSKI und WILDER erkennen die Schädlichkeit einer zu hohen K-Zufuhr bei Addison. (8, 9)
- KENDALL isoliert eine Verbindung, die er Compound B nennt. (10)

- STEIGER und REICHSTEIN gelingt die erste Synthese eines NNR-Steroids: 11-Desoxy-Corticosteron. (11)
- 1938 REICHSTEIN isoliert eine Verbindung, die er Corticosteron nennt. Dieser Stoff ist identisch mit KENDALLS Compound B. (12)
- REICHSTEIN und THORN beschreiben den Na- und Wasserretinierenden Effekt des Desoxycorticosterons (DOC). (13)
- 1942 LI und SAYERS isolieren das ACTH.
- 1943 REICHSTEIN synthetisiert ein NNR-Steroid mit einer Oxydation an den C Atomen 11 und 17. Die Glucocorticoidwirkung wird erkannt. (Teilsynthese) (14)
- 1946 KENDALL gewinnt die selbe Substanz aus Gallensäuren.
- SARRET gelingt die vollständige Synthese des Comp.E. 17-Oxycorticosteron unter Verbesserung der Methoden KENDALLs. (15)
- SELYE schildert das Adaptationssyndrom.
- 1948 HENCH beschreibt die entzündungshemmende Wirkung des Cortisons.
- 1950 DENNING und LUETSCHER finden im Urinextrakt von Patienten mit Nephrosen und hydropischer Herzinsuffizienz den Na-retinierenden Faktor.
- 1952 SIMPSON berichtet über die Isolierung von Aldosteron aus Nebennierenrinden-Extrakt.
- 1954 SIMPSON ermittelt die Struktur des Aldosterons.
- 1955 Synthese des Aldosterons durch WETTSTEIN und SCHMIDLIN.
- Durch mikrobiologische Dehydrierung von Cortison wird das Prednison gewonnen.
- 1956 WETTSTEIN, DESAULLES und NEHER isolieren den Na-diuretischen Faktor, dessen Struktur noch unbekannt ist.

Die bisher bekannten Nebennierenrinden-Hormone

Seitdem man weiß, daß die Nebennierenrinde ein lebenswichtiges Organ darstellt, ist man bestrebt, die Substanzen, die sie sezerniert, und die eine derartig zentrale Bedeutung im Stoffwechselgeschehen haben, genauer zu analysieren.

Bisher wurden etwa 30 Steroide aus der Nebennierenrinde isoliert und in ihrer Struktur aufgeklärt. Davon haben sich sieben als lebenserhaltend beim adrenaletomierten Tier erwiesen:

11-Desoxycorticosteron (Cortexon)

11-Dehydrocorticosteron

Cortison

11-Desoxycortisol

Corticosteron

Cortisol (Hydrocortison)

Aldosteron (Elektrocortin)

Außer diesen sieben Substanzen sind noch sechs weitere hormonal aktiv, jedoch nicht lebenserhaltend: Vier androgene Substanzen (Derivate des Androstans, wie z.B. das Adrenosteron, sowie Pregnanderivate, z.B. das 17-Hydroxyprogesteron), weiter ein östrogenes und ein gestagenes Hormon.

Schließlich sind außer den natürlich vorkommenden noch drei künstliche Steroid-Hormone von Bedeutung für die Therapie:

Prednison (Dehydro-Cortison)

Prednisolon (Dehydro-Hydrocortison, Decortin H)

9-alpha-Fluorcortisol

In jüngster Zeit wurde ein hochaktiver Na-diuretischer Faktor isoliert, der antagonistische Wirkungen zum Aldosteron zeigt.

Nach Isolierung der bisher bekannten Steroide aus dem Extrakt von Nebennieren bleibt eine hormonal aktive, amorphe Fraktion zurück, über deren Bestandteile noch wenig bekannt ist.

Chemisch gehören die Nebennierenrinden-Hormone zu den Steroiden, zusammen mit den Gonadenhormonen, dem Vitamin D, den Gallensäuren und den Herzglykosiden. Die gemeinsame Muttersubstanz ist

das Steran, ein vollständig hydriertes Cyclopentanophenantren.



Zwischen der chemischen Struktur und der physiologischen Wirksamkeit der einzelnen Nebennierenrinden-Hormone bestehen wahrscheinlich feste Beziehungen, die zum größten Teil noch unbekannt sind.

Zur Frage nach den genuinen Hormonen der Nebennierenrinde

Es ist so gut wie sicher, daß nicht alle der eben genannten NNR-Hormone genuine Hormone der NNR sind, es wird sich dabei zum Teil um Vorstufen und natürliche bzw. artifizielle Abbauprodukte der genuine Inkrete handeln.

Die Kenntnis der genuine NNR-Hormone ist aber gerade für die Durchführung einer optimalen Substitutionstherapie bei NNR-Insuffizienz von Bedeutung.

Zur Durchführung der notwendigen Untersuchungen stehen heute die modernen papierchromatographischen Mikromethoden zur Analyse des Nebennierenvenenblutes auf seinen Steroidgehalt zur Verfügung.

Die Untersuchungen haben ergeben, daß bei Mensch und Säugetier Cortisol (Hydrocortison) und Corticosteron 85% der Inkretion ausmachen. Die anderen 15% sind C 21 und C 19 Steroide. Unter diesen konnte papierchromatographisch das Aldosteron nachgewiesen werden ebenso wie Androgene (11 betahydroxy-Androstendion).

Das Verhältnis von Cortisol zu Corticosteron ist bei den verschiedenen Spezies, aber auch bei den verschiedenen Individuen derselben Spezies verschieden. Es liegt nach bisherigen Untersuchungen beim Menschen zwischen 10 und 4, beim Kaninchen um 0,05. Längere ACTH-Applikation scheint das Verhältnis zu Gunsten des Cortisols zu verschieben, während die Aldosteronproduktion anscheinend unverändert bleibt.

Cortexon (11-Desoxy-Corticosteron) und Cortison konnten bisher weder im menschlichen, noch im tierischen NN-Venen-Blut nachgewiesen werden. Vermutlich ist das Cortexon eine Vorstufe des Corticosterons, während das Cortison ein Abbauprodukt des Cortisols darstellt.

Quantitative Bestimmungen im NN-Venen-Blut ergaben, daß pro Stunde, pro Gramm NN-Gewebe ca. 120 - 1200 Gamma%NNR-Hormone abgegeben werden, davon entfallen 300 - 1000 Gamma% auf das Cortisol und 20 - 200 Gamma % auf das Corticosteron.

Die Untersuchungen der quantitativen Verhältnisse haben ergeben, daß die Intensität der physiologischen Wirksamkeit bei den verschiedenen NNR-Hormonen unterschiedlich ist. So sind 60% der Mineralocorticoidwirkung auf das Aldosteron zurückzuführen, das nur 1 - 2% der NNR-Hormone im NN-Venen-Blut ausmacht.

Zur Steuerung der Nebennierenrinden-Sekretion

Der Ausfall der Hypophyse hat eine Atrophie der Nebennierenrinden zur Folge. Übermäßige ACTH-Zufuhr führt zur Nebennierenrinden-Hypertrophie.

Es scheint aber nicht die gesamte Steroidhormonproduktion der NNR einer Regulation durch das ACTH des Hypophysenvorderlappens zu unterliegen, denn während die totale Adrenalectomie ohne entsprechende Substitutionstherapie mit dem Leben nicht vereinbar ist, bleibt nach Hypophysektomie eine Basalsekretion der NNR erhalten, die es möglich macht, daß diese Patienten auch ohne Substitutionstherapie weiterleben können. Nach LABHART besteht diese Basalsekretion vorwiegend in der Abgabe von Aldosteron.

Andererseits steigert die ACTH-Zufuhr besonders die Cortisol- und Corticosteron-Abgabe der NNR und läßt die Aldosteronproduktion unbeeinflusst.

Die Aldosteronsekretion scheint zwei verschiedenen Regulationsmechanismen zu unterliegen. Einmal ist die Hypophyse dafür verantwortlich zu machen, zum anderen aber nach BARTTER und MÜLLER Verschiebungen im Flüssigkeitsgehalt des extrazellulären Raumes. (16, 17)

Offenbar hat aber das ACTH nicht nur eine fördernde Wirkung auf die Abgabe von NNR-Hormonen, denn die NNR kann ihre Hormonabgabe unter Einwirkung des ACTH in Bruchteilen einer Minute um ein Vielfaches von dem steigern, was den Gesamtgehalt der Drüse an genuine Hormonen ausmacht. Danach muß das ACTH also auch die Hormonbildung selbst beeinflussen.

Zu den quantitativen Verhältnissen zwischen ACTH-Stimulierung und daraus resultierender NNR Sekretion wurden besonders von RENOLD Untersuchungen durchgeführt. (18) So konnte man mit Hilfe der Eosinophilenzählung und der Bestimmung der 17-Ketosteroide im Harn als Maß für die Stimulierung der NNR feststellen, daß man nach dem Überschreiten der kritischen ACTH-Dosis (20 IE / 8 Std.) kein weiteres Ansteigen der NNR-Aktivität trotz immer höherer ACTH-Dosierung mehr erreichen kann. Bei gleichbleibender ACTH-Dosis von 20 IE fand man hingegen ein lineares Ansteigen der NNR-Hormon Abgabe, wenn die Infusionsdauer von 30 Sekunden bis zu 48 Stunden ausgedehnt wurde.

Zur Steuerung der ACTH-Sekretion

ACTH-Bildung und Ausschüttung scheinen von zwei, sich gegenseitig ergänzenden Mechanismen reguliert zu werden.

Einmal spielt die Konzentration der NNR-Hormone im Blut in diesem Zusammenhang eine Rolle, die bei Vermehrung eine Hemmwirkung auf die ACTH-Abgabe des HVL ausüben. Außerdem weisen NNR-Insuffizienzerscheinungen nach hypothalamischen Schädigungen darauf hin, daß das Hypothalamusgebiet mit Hilfe von Neurohormonen einen feinregulierenden Einfluß auf die ACTH-Abgabe hat.

Zur physiologischen Wirksamkeit der Nebennierenrinden-Hormone

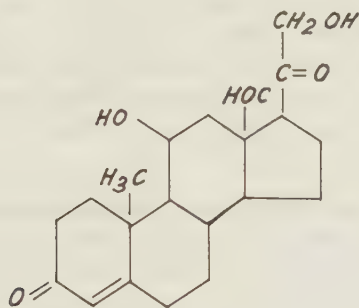
Je nach der im Vordergrund stehenden physiologischen Wirksamkeit unterscheidet man bei den NNR-Hormonen zwischen Mineralocorticoiden, Glucocorticoiden und androgenen Substanzen. Bei dieser etwas willkürlichen Einteilung muß allerdings berücksichtigt werden, daß

sich die Wirkungsbereiche der verschiedenen Hormongruppen vielfach überschneiden.

Es werden nun im Folgenden die physiologischen Eigenschaften der Mineralocorticoide am Beispiel von Aldosteron und Desoxycorticosteron, die der Glucocorticoide am Beispiel von Cortison und Hydrocortison beschrieben.

Die Mineralocorticoide

Das ALDOSTERON :



1952 isolierten SIMPSON und Mitarbeiter das Aldosteron aus dem Extrakt von Nebennierenrinde. 1954 konnte SIMPSON die genaue Struktur bestimmen und 1955 gelang WETTSTEIN und SCHMIDLIN die Synthese des Aldosterons.

Da das Aldosteron bisher nur in begrenztem Umfang für die klinische Anwendung zur Verfügung stand, liegen fast nur experimentelle und sehr wenige klinische Erfahrungsberichte über die physiologische Wirksamkeit vor.

Schon die ersten Versuche von SIMPSON und TAIT 1952 mit dem damals noch nicht ganz exakt gereinigten Aldosteron ergaben einen besonders ausgeprägten Effekt auf den Elektrolythaushalt. So fanden DESAULLES und Mitarbeiter im Test von KAGAWA, SHIPLEY und

MAYER einen 25 mal stärkeren Effekt auf die NaCl-Retention, jedoch nur einen 5 mal stärkeren auf die K-Ausscheidung als beim Desoxycorticosteron (19).

In einem Test von SIMPSON und TAIT, bei dem das Ergebnis als Verhältnis von Na/K ausgedrückt wird, erwies sich das Aldosteron als 120 mal wirksamer als das Desoxycorticosteron. (20) Im Gegensatz zu Doc führt das Aldosteron nach DESAULLES nicht zu unphysiologischen Wasser- und Kochsalzretentionen (19).

Nach den bisher geschilderten Eigenschaften des Aldosteron in Bezug auf die Regulierung von Störungen des Elektrolytbestandes könnte es ein ideales Substitutionsmittel bei NNR-Insuffizienz sein, wenn auch Glucocorticoideigenschaften vorhanden wären. SCHULER und Mitarbeiter konnten jedoch im Glykogenspeichertest an Mäusen, nach der Methode von VENNING zeigen, daß die Glucocorticoidwirkung des Aldosterons im Vergleich zu DOC zwar 30 mal stärker ist, im Vergleich zu Cortison aber nur ein Drittel beträgt. (21, 22)

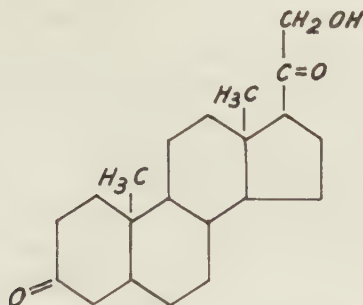
Untersuchungen über die eosinopenische Wirkung des Aldosterons von GAUNT und Mitarbeitern ergaben, daß das Aldosteron nur halb so wirksam ist als das Cortison (23).

Es ist sicher, daß die Hemmwirkung des Cortisons und des Hydrocortisons auf die ACTH-Abgabe des Hypophysenvorderlappens ausgeprägter ist, als die des DOC (24). RENZI und andre konnten in Tierexperimenten an jungen Ratten nachweisen, daß das ACTH unter Aldosteron zwar in geringeren Mengen abgegeben wird, daß aber die Hemmwirkung nur etwa ein Drittel bis halb so stark ist, verglichen mit der des Cortisons (25).

MACH und FABRE berichten über die Behandlungsergebnisse bei zwei Patienten mit Morbus Addison, die eine Woche lang nur Aldosteron bekamen. Der Zustand der Patienten besserte sich wesentlich innerhalb kurzer Zeit, und sie fühlten sich wohler als unter der kombinierten DOCA-Cortison Therapie. An Patienten mit rheumatischen Arthritiden zeigte das Aldosteron keinerlei antiphlogistische Wirkung (26). (Siehe auch unter Therapie der chronischen, absoluten, primären NNR-Insuff.)

Das DESOXYCORTICOSTERON :

Das Desoxycorticosteron konnte zwar aus NNR-Extrakt isoliert werden, ließ sich aber bisher weder im Nebennieren-Venen-Blut noch im peripheren Blut nachweisen. Man nimmt an, daß es eine Vorstufe des genuinen Hormons Corticosterons ist.



Das Desoxycorticosteron kann heute in großem Umfange leicht synthetisiert werden und stellt daher für die Therapie das bisher gebräuchlichste Mineralocorticoid dar. Obwohl es grundsätzlich in seinen Eigenschaften dem Aldosteron gleicht, bestehen doch einige quantitative Unterschiede.

Ebenso wie das Aldosteron beeinflusst das DOC alle Drüsen des Organismus, die für die Ausscheidung von Na und K verantwortlich sind. Vor allem sind es die Zellen der proximalen Nierentubuli, die unter dem Einfluß von Doc Na und Cl retinieren (und damit auch Wasser) und K vermehrt ausscheiden. So bewirkt DOC beim Addison Kranken eine Zunahme der extrazellulären Flüssigkeit, des Plasmavolumens und des Körpergewichtes. Die hämodynamischen Verhältnisse normalisieren sich mit dem Blutdruck, Nierendurchblutung, Glomerulusfiltration und Harnstoffclearance werden wiederhergestellt. H-Ionen Ausscheidung und Ammoniakbildung werden ebenfalls durch DOC gefördert.

Voraussetzung für alle diese Wirkungen des Doc bei Addison ist aber, daß Na-Ionen zugeführt werden, da es sonst nur wenig wirksam bleibt. Das ist ein Hinweis darauf, daß die genannten Veränderungen von der Na-Rückresorption abhängig sind.

Während man aber vom DOC 2 - 3 mg/die zur Substitution bei einem Addison Kranken geben muß, genügen 100 - 150 μ g vom Aldosteron, um dieselben Wirkungen zu erzielen. Beim Gesunden zeigt das DOC erst bei 10 mg/die eine Wirkung.

Im Gegensatz zu den Erfahrungen, die man bisher mit dem Aldosteron gemacht hat, können während einer DOC Therapie Überdosierungserscheinungen auftreten. Es kann dabei zu Hypernatraemie, Alkalose, Hypertonie, Ödemen und Herzvergrößerung kommen. Die Zellen verarmen an K und nehmen übermäßig Na auf, die Folge davon können Lähmungserscheinungen sein. Eine Möglichkeit, diese Erscheinungen zu vermeiden, ist die verminderte Na-Zufuhr.

Außer den Zellen der Nierentubuli unterstehen noch die Speichel- und Schweißdrüsen sowie die Drüsen des Magen-Darmtraktes der Beeinflussung durch das DOC.

Die Hemmwirkung des DOC auf die ACTH-Abgabe im HVL ist minimal und klinisch bedeutungslos.

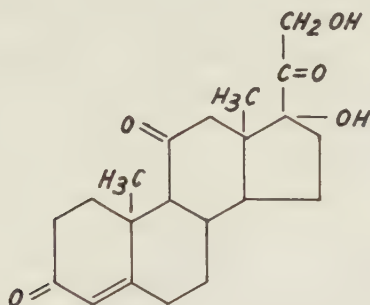
Eine Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels durch DOC, die wahrscheinlich über eine Verschiebung der Elektrolyte erfolgt, ist sehr gering. Ebenso ist die Wirkung auf den Eiweißstoffwechsel, auf die Eosinophilenzahl, auf entzündliche Vorgänge sowie auf die Diuresestörungen für eine DOC-Medikation beim Addison-Kranken ohne klinische Bedeutung.

Die Glucocorticoide

Der Hauptvertreter der Glucocorticoide ist das Hydrocortison oder Cortisol. Man weiß heute durch Untersuchungen an NN-Perfusaten, im NN-Venenblut und im peripheren Blut, daß das Hydrocortison mit 70% aller NNR-Hormone den Hauptanteil der NNR-Sekretion ausmacht. Es gehört zu den genuinen Hormonen der NNR, während das Cortison zwar im NNR-Extrakt gefunden werden konnte, nicht aber im NN-Venenblut. Man nimmt an, daß es lediglich ein Abbauprodukt des Cortisols darstellt.

Da aber bisher die meisten Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen der Glucocorticoide mit Cortison durchgeführt worden sind, soll dieses ausführlich besprochen werden. Hydrocortison und Cortison haben im Wesentlichen die selben Eigenschaften. Unterschiede bestehen nur in der Intensität der Wirkung, die bei Hydrocortison stärker ist.

Das CORTISON :



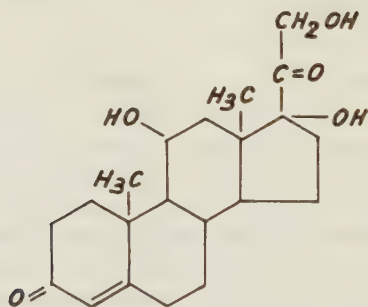
1936 wurde das Cortison zum ersten Male aus dem Extrakt von Nebennieren isoliert, und zwar fast gleichzeitig in den Laboratorien von KENDALL (27), REICHSTEIN (28) und WINTERSTEINER (29). Es war jedoch in den ursprünglich angewandten Dosen wirkungslos auf die Überlebenszeit adrenaletomierter Hunde. Eine physiologische Wirksamkeit wurde zum ersten Male von MASON (27) im Muskelarbeits-test von INGLE (30) gezeigt. In der folgenden Zeit wurde die synthetische organische Chemie vor eine ihrer schwierigsten Aufgaben gestellt: Ein Corticosteroid zu synthetisieren mit Sauerstoffatomen an C-11 und C-17. Eine Teilsynthese des Cortisons gelang 1946 SARRET (15) mit den verbesserten Methoden von REICHSTEIN (31) und KENDALL (32). Als Ausgangssubstanz diente die Desoxycholsäure. Die Umwandlung der Gallensäure in Oxy corticosteroid führte über 4 Stufen: Entfernung der Seitenkette bei C-20, Einführung eines Sauerstoffatoms bei C-11, Entwicklung einer Trihydroxylgruppe an C-17, C-20 und

C-21 mit folgender Umwandlung von C-20 in ein Keton, schließlich Bildung eines ungesättigten Ketones in Ring A.

In der Folgezeit wurde der synthetische Prozeß so verbessert, daß 1948 größere Mengen Cortison für die klinische Erprobung zur Verfügung standen. So war es 20 Jahre nach der Gewinnung des ersten wirksamen NNR-Extraktes gelungen, ein hochaktives NNR-Steroid zu isolieren, seine Konstitution zu ermitteln, seine Teilsynthese und schließlich die Synthese des ganzen Hormons in größerem Umfange zu bewerkstelligen. (33).

Ein besonderer Fortschritt für die Herstellung von Cortison in größerem Umfange war die Verwendung von Mikroorganismen zur enzymatischen Oxydation an C-11 (34).

Das HYDROCORTISON :



Das Hydrocortison wurde zuerst von REICHSTEIN 1937 aus NNR-Extrakt isoliert (35), MASON (36). Es erwies sich als wesentlich wirksamer als Cortison oder Corticosteron in Bezug auf die Arbeitsfähigkeit adrenaletomierter Ratten (37).

1948 gelang die Isolierung von Hydrocortison aus dem Urin eines Patienten mit Cushing Syndrom durch MASON und seine Mitarbeiter (38). Nachdem man seit 1949 in der Lage war, Cortison in größeren Mengen herzustellen, und nachdem man um seine entzündungshemmende Wirkung wußte (39), gewann auch das Hydrocortison größere Bedeutung für die Klinik.

1950 gelang eine partielle, chemische Synthese des Hydrocortisons (40).

Bei der seitdem erfolgten Anwendung der beiden Glucocorticoide konzentrierte sich das Interesse auf folgende Punkte: Stoffwechseleigenschaften, Verwendbarkeit als Substitutionsmittel bei NNR-Insuffizienz, therapeutische Wirkung bei rheumatischen Arthritiden und anderen entzündlichen Prozessen. Dabei hat man in größerem Umfange Einblick in die physiologische Wirkungsweise des Cortisons und des Hydrocortisons im menschlichen und tierischen Organismus erhalten. Über den genauen Wirkungsmechanismus weiß man jedoch vorerst nur wenig. Es erscheint aber für das Verständnis der Substitutionstherapie bei NNR-Insuffizienzen sowie für die unspezifischen Wirkungen der NNR-Hormone, die man sich bei der Therapie nicht endokriner Erkrankungen zu Nutze macht, notwendig, einen Überblick über die bisher bekannten physiologischen Eigenschaften der Glucocorticoide zu geben.

Der Einfluß der Glucocorticoide auf den Kohlenhydratstoffwechsel :

Auf folgende Phasen des Kohlenhydratstoffwechsels hält man einen Einfluß der Glucocorticoide für wahrscheinlich:

1. Resorption der Glucose im Darm.

VERZAR und seine Mitarbeiter konnten nachweisen, daß nach Adrenalectomie die Resorption von Glucose im Darm verzögert ist (41).

2. Gluconeogenese.

Aus der gestörten Glucoseresorption kann man aber die Hypoglykaemie der Addison Kranken nur teilweise erklären. Wichtiger noch scheint die Tatsache zu sein, daß bei Fehlen der Glucocorticoide die Gluconeogenese aus Eiweiß gestört ist. Daraus geht hervor, daß das Cortison die Kohlenhydratbildung aus Aminosäuren, bzw. Brenztraubensäure, unter Mobilisierung und Abbau von Eiweißen und Fetten fördert. Dabei ist noch ungeklärt, ob die Gluconeogenese auf einem vermehrten Eiweißabbau (katabole Wirkung) oder auf einem verminderten Eiweißaufbau (antianabole Wirkung) beruht. Als Ausdruck der verstärkten Gluconeogenese unter Cortison findet man evtl. eine geringgradige Hyperglykämie, erhöhte N-Ausscheidung im Urin, Anstieg des Glykogengehaltes der Glykogenspeicher, evtl. Glucosurie (Steroiddiabetes), verminderte Insulinempfindlichkeit und Verbesserung der muskulären Leistungsfähigkeit.

3. Abbau der Glucose.

Außer einer Stimulierung der Gluconeogenese hat das Cortison offenbar noch eine hemmende Wirkung auf den Umbau der Glucose zu Fett und Eiweiß sowie auf den Abbau (periphere Utilisation) zu Kohlendioxyd und Wasser. (42, 43, 44, 45, 46) Ob das Cortison im Gewebe bei der Hexokinase-reaktion eingreift oder in eine andere Phase, ist noch unbekannt (47).

Diese Eigenschaft des Cortisons verursacht einen Abfall des respiratorischen Quotienten.

4. Glykogenabbau.

Die Vergrößerung und Erhaltung der Glykogenmengen in den Glykogendepots unter Cortison wird auf eine Förderung der Glykogensynthese und eine gleichzeitige Hemmung des Glykogenabbaues zurückgeführt.

Besondere Beachtung verlangt die Anwendung von Glucocorticoiden bei einem bestehenden Diabetes mellitus. Ein manifester Diabetes kann durch Cortison erheblich verschlimmert werden: Die Glucosurie nimmt zu, die Insulinempfindlichkeit nimmt ab.

LONG zeigte, daß ein Pankreasdiabetes durch Adrenalektomie gebessert werden kann, die Glucosurie geht zurück, die Insulinempfindlichkeit nimmt zu (48). Über das gleichzeitige Vorkommen von Morbus Addison und Diabetes mellitus berichten THORN und SPRAGUE (49, 50). Der Beginn einer NNR-Insuffizienz bei Diabetikern kann sich in einem verminderten Insulinbedarf und in einer stärkeren Tendenz zu hypoglykämischen Anfällen in Verbindung mit den übrigen Addison Symptomen bemerkbar machen.

Hochdosierte, langdauernde Cortisonbehandlung führt bei manchen Patienten zu dem sogenannten Steroid-Diabetes (51, 52). Während normalerweise die funktionelle Reserve der Pankreasinseln ausreicht (53), das Glucoseüberangebot durch vermehrte Insulinproduktion zu kompensieren, liegt in solchen Fällen offenbar eine relative Schwäche des Inselapparates vor. Dieser Steroiddiabetes ist gekennzeichnet durch seine ausgeprägte Insulinempfindlichkeit und durch seine völlige Reversibilität nach Absetzen des Cortisons.

5. Nierentätigkeit.

Die Glucoserückresorption in den proximalen Nierentubuli wird durch das Cortison gehemmt, die glomeruläre Filtration wird gefördert. Durch diese Herabsetzung der Nierenschwelle für Glucose wird die Entstehung des Steroiddiabetes begünstigt.

Der Einfluß der Glucocorticoide auf den Eiweißstoffwechsel :

Große Dosen Cortison führen bei gesunden Versuchspersonen zu einer negativen Stickstoffbilanz. Diese Reaktion kann durch Kohlenhydrat und Eiweiß reiche Diät sowie durch zusätzliche K-Gaben verhindert werden. (54)

Für die vermehrte Urinstickstoffausscheidung gibt es zwei Erklärungs-möglichkeiten, es findet entweder ein vermehrter Eiweißabbau oder ein verminderter Eiweißaufbau statt. HOBERMAN konnte in Tierexpe- rimenten mit markierten Substanzen nachweisen, daß es unter Corti- son sowohl zu einer Stimulierung des EW-Abbaues als auch zu einer Hemmung der EW-Synthese kommt (55). Letztere Beobachtung stützt die zuerst von ALBRIGHT ausgesprochene These (56).

Cortison steigert die Ausscheidung von folgenden Aminosäuren: Histi- din, Glutamin, Alanin, Threonin, Glycin, Serin, Lysin, in geringe- rem Maße auch von Glutamin- und Asparaginsäure, Cystin und Me- thionin.

Gleichzeitig mit der vermehrten Ausscheidung im Harn, steigt im Se- rum die Konzentration der Aminosäuren, so daß nicht nur ein Einfluß des Cortisons auf die Nierenschwelle angenommen werden kann. (57, 58) Über die Cortisonwirkung auf den Nukleoproteidstoffwechsel ist bisher wenig bekannt. Der Organismus scheidet auf Cortison vermehrt Harn- säure aus, aber nur in wenigen Fällen konnte eine Veränderung im Harnsäuregehalt des Serums festgestellt werden, die auf eine vermehrte Uratbildung oder Mobilisierung schließen lassen könnte (59, 60). Untersuchungen mit markierter Harnsäure zeigten, daß der Effekt des Cortisons auf den Harnsäurestoffwechsel vor allem auf einer Steigerung der renalen Clearance, weniger auf einer vermehrten Produktion beruht. (61)

Durch die antianabole Wirkung der Glucocorticoide auf den EW-Stoff- wechsel kommt es zu Schädigungen des Skeletts (Osteoporose, Spon-

tanfrakturen bei Cushing und nach ausgedehnter Cortisontherapie), der Muskulatur (wird atrophisch), der Haut (wird dünn und leicht lädierbar) und des Wachstums bei Kindern. Gegen den antianabolen Effekt wirkt das Testosteron.

Die Wirkung der Glucocorticoide auf den Fettstoffwechsel:

Über die Beziehungen der Glucocorticoide zum Fettstoffwechsel weiß man bisher nur wenig. Adrenalektomie führt zu einer Verarmung der Gewebe an Fett, während unter entsprechender Substitutionstherapie diese Störung wieder zurückgeht.

Experimentell oder unter Glucocorticoidtherapie konnte eine Fettsucht, ähnlich der beim Cushing, durch hohe Dosen von Cortison oder Hydrocortison vor allem bei Kindern gelegentlich beobachtet werden.

Die Glucocorticoide scheinen sowohl in die Vorgänge bei der Liponeogenese als auch beim Abbau der Fette einzugreifen. Über den Einfluß der Glucocorticoide auf die Serumlipide weiß man noch wenig. ALDERSBERG fand unter Cortison einen teilweisen Anstieg des Gesamtcholesterins und der Cholesterinester sowie einen Anstieg der Phospholipide, aber einen starken Abfall der Neutralfette im Serum (62).

Der Einfluß der Glucocorticoide auf den Mineralhaushalt:

Die Glucocorticoide haben auf den Mineralhaushalt eine den Mineralocorticoiden gleichsinnige, aber wesentlich schwächer ausgeprägte Wirkung. Cortison erzeugt im allgemeinen eine NaCl-Retention und eine K-Ausscheidungssteigerung (63, 64). Es ist in dieser Beziehung etwa 20 mal schwächer als Hydrocortison, das wiederum 15 - 20 mal schwächer als die Mineralocorticoide ist.

Bei längerer Anwendung nimmt die Kochsalzretention ab, es kann sogar zu einer negativen Bilanz kommen, wie es auch schon für eine ausgedehnte DOCA Behandlung beschrieben worden ist.

Ca- und Phosphorausscheidung werden durch Cortison gefördert (65).

Die Wirkung der Glucocorticoide auf den Wasserhaushalt des Organismus :

Schon lange weiß man, daß nach Adrenalektomie Flüssigkeitsverschiebungen innerhalb des Organismus auftreten im Sinne eines Abwanderns des Wassers vom extra- in den intrazellulären Raum (66). Zunächst versuchte man diese Tatsache als Folge des unregelmäßigen Salzverlustes zu deuten (67). Es haben sich jedoch zahlreiche Untersucher auf Grund ihrer Erfahrungen gegen diese Auffassung ausgesprochen.

Als mögliche Ursache für die genannten Flüssigkeitsverschiebungen wurde auch ein direkter Einfluß der NNR Hormone auf die Permeabilität der Zellmembranen für Wasser und Salze angenommen. SWINGLE sieht als primäre Ursache der Flüssigkeitsverschiebung die Hypotonizität und erst sekundär den renalen Salzverlust an (68).

Die Tatsache, daß diese Störungen in der Wasserverteilung nicht durch DOC, wohl aber durch Cortison behoben werden können, spricht für die Bedeutung der Glucocorticoide für diese Vorgänge.

Beim Nebennieren-Gesunden Menschen erzeugt Cortison einen Anstieg des extrazellulären Flüssigkeitsgehaltes (69) und ein Absinken des Intrazellulärflüssigkeitsvolumens ohne wesentliche Änderungen im Gesamtfüssigkeitsgehalt des Gewebes (65).

Da Zu- oder Abnahme des intrazellulären Flüssigkeitsvolumens sich auch auf die Erythrozyten auswirkt, und da sich dadurch in den Erythrozyten die Hämoglobinkonzentration ändert, hat man die Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten als Maß für die Flüssigkeitsverschiebungen genommen (THORN).

Beim Morbus Addison ist die Hb-Konz./Erythrozyt herabgesetzt und steigt unter Cortisonbehandlung wieder an.

Die Wirkung der Glucocorticoide auf das Bindegewebe :

In Untersuchungen an embryonalem Narbengewebe in vitro konnte LAYTON feststellen, daß das Cortison die Synthese von Chondroitinsulfat, einem wesentlichen Bestandteil der Bindegewebssubstanz, hemmt. (70)

Das Cortison hemmt das Fibroblastenwachstum, die Kollagenfasern werden in eine homogene Masse umgewandelt und die Grundsubstanz

wird reduziert. Infolge des Schwundes der anderen Bestandteile erscheinen die elastischen Fasern dichter aneinandergelagert, sie sind aber nicht direkt betroffen.

Bei entzündlichen Prozessen werden sowohl die proliferativen als auch die exsudativen Vorgänge von der Hemmwirkung des Cortisons betroffen. Die Wucherung des Granulationsgewebes wird verzögert, Vaskularisation und Kapillardurchlässigkeit werden herabgesetzt. Leukozyteninfiltration und deren Phagozytosefähigkeit sind eingeschränkt.

Diese Eigenschaften des Cortisons nutzt man therapeutisch da aus, wo entzündliche Vorgänge ihren eigentlichen Sinn als Schutzmaßnahme des Organismus verloren haben, oder wo sie über das Ziel hinausschießen und dem Organismus zu schaden drohen.

Die antiphlogistischen Eigenschaften des Cortisons kommen allerdings erst bei Dosierungen von mindestens 75 mg/die zur Auswirkung.

Wundheilungsvorgänge werden durch Cortison gehemmt.

Die Wirkung der Glucocorticoide auf die Blutzellen :

Erythrozyten:

Beim Addison kommt es meistens zur normochromen und normozytären Anämie.

Cortison verursacht eine erhebliche Reticulozytose, jedoch keine ausgesprochene Polycytämie wie beim Cushing.

Lymphozyten:

Nach ACTH und Cortison kommt es beim Menschen (71) und im Tierversuch zu einem Abfall der zirkulierenden Lymphozyten. Die Lymphopenie ist vorübergehend und bei längerer Cortisonanwendung kehren die Werte meist wieder zur Norm zurück. Die Lymphopenie kann ebenso wie die Eosinopenie durch Heparin in vivo verhindert werden (72).

Ursachen für die Lymphopenie unter Cortison können sein: Akkumulation der Lymphozyten im Knochenmark (73), direkte Zerstörung in vivo (74, 75). Gegen die letzte Annahme sprach sich BALDRIDGE aus, der keinen zytotoxischen Effekt des Cortisons feststellen konnte (76.).

Die lymphopenische Wirkung des Cortisons bleibt nicht auf das peri-

phere Blut beschränkt. Lymphoides Gewebe, also Thymus, Lymphdrüsen (77) und, wenn auch bisher noch wenig erforscht, die pathologischen Zellen des Lymphosarkoms und der chronischen lymphatischen Leukämie (64) sind empfindlich gegen Cortison.

Eosinophile :

Bei gesunden Personen kommt es auf die Gabe von ACTH zu einem Abfall der Eosinophilen Granulozyten im Blut (71). Diese Beobachtung war die Grundlage für den nach THORN benannten ACTH Test auf die Intaktheit der NNR Funktion (78). Da dieser Eosinophilensturz bei NNR-Kranken fehlt, kann man darauf schließen, daß die NNR Hormone im Eosinopenie-Mechanismus eine Rolle spielen. Die meisten Forscher sind sich nur darin einig, daß es von den NNR Hormonen wieder nur die Glucocorticoide sind, die den Eosinophilenabfall bewirken (79, 80). Entsprechend dieser Annahme kommt es auch nach Gabe von Cortison zu der Abnahme der Eosinophilen, wenn auch in geringerem Maße. (81)

Als Argument für die Verantwortlichkeit des Cortisons für die Eosinopenie könnte man auch noch die von LOHMEYER und HÜSSELMANN (79) beschriebene Beobachtung anführen: Danach kommt es bei sekundärer NNR Insuffizienz nach zu langer Cortisonbehandlung nicht zu Störungen im Mineralhaushalt. Man kann also annehmen, daß die Mineralocorticoide von der NNR immer noch in ausreichendem Maße produziert werden. Trotzdem fällt ein in diesem Stadium durchgeführter ACTH Test negativ im Sinne des Eosinophilensturzes aus.

Nach MILLER ist der Abfall der Eosinophilen die einzige Veränderung auf ACTH, die sich proportional der Dosierung verhält. (82) Dagegen sprechen wieder die Ergebnisse anderer Forscher, die sich mit der Dosierung des ACTH's befaßten, und die eine optimale Stimulierung der NNR bei einer bestimmten ACTH Dosis ermitteln konnten (siehe auch beim ACTH Test).

Über das Zustandekommen der Eosinopenie nach ACTH gibt es verschiedene Auffassungen.

Theoretisch sind 4 Möglichkeiten denkbar:

1. Hemmung der Eosinopoese im Knochenmark,
2. Hemmung der Ausscheidung der Eos. aus dem Knochenmark,
3. Abwanderung der Eos. in Lunge und Milz und
4. Eosinolyse durch das Cortison im Blut.

Für die Theorie der Ausschwemmungshemmung sprechen Untersuchungsergebnisse von ROSENTHAL, der während einer Cortisonbehandlung bei Patienten mit nicht hämatologischen Erkrankungen einen Abfall der Eos. bis zu 100% beobachtete, während sie im Knochenmark bis zu 372% anstiegen (83). Im Gegensatz dazu fand GORDON im Tierversuch, daß hohe Dosen Cortison einen Abfall der Eos. im Knochenmark verursachen (84). Für eine Sequestration der Eos. unter Cortison sprechen Befunde, nach denen das Blut nach Durchgang durch die Lunge einen Eos.-Abfall zeigte. (85)

Nach Splenektomie behielten die Glucocorticoide ihre eosinopenische Wirksamkeit (71).

Für eine direkte zerstörende Wirkung des Cortisons auf die Eos. sprachen sich auf Grund ihrer Beobachtungen PADAWER und GORDON aus. Sie fanden nach Cortisongaben degenerative Veränderungen an den Eos. in Blut, Peritoneal- und Pleuraflüssigkeit (86). MUEHRKE et al. zeigten einen Abfall der Eos. in vitro nach Inkubation mit 1 mg Cortison über 4 Stunden. Dieser Befund ist darum so besonders wichtig, weil MUEHRKE zeigen konnte, daß dieser Effekt in vitro und in vivo durch Heparin verhindert werden konnte (87).

In ausführlichen Tierexperimenten beschäftigten sich PFEIFFER und seine Mitarbeiter mit der Frage nach der Rolle, die die Milz im Eosinopeniemechanismus spielt. Gegen eine Milzbeteiligung sprach, daß

1. vor und nach Splenektomie ACTH bei der Ratte zur Eosipenie gleichen Ausmaßes führte,
2. daß eine Differenz zwischen der Eosinophilenzahl im peripheren und Milzanschnittsblut auf dem Höhepunkt der ACTH-Wirkung fehlte, wobei im histologischen Präparat der Milzen die Eosinophilen deutlich verringert waren gegenüber den Kontrollen,
3. daß Zelltrümmer und Abbausubstanzen der Eosinophilen in der Milz nicht gefunden werden konnten.

Für eine Beteiligung der Milz sprach, daß

1. die Eosinophilen bei Ratten innerhalb von 4 Tagen nach Splenektomie um 100% anstiegen, während die Gesamtzahl der Leukozyten zu diesem Zeitpunkt noch unverändert ist,
2. daß eine deutliche Differenz zwischen dem Gesamtleukozytengehalt in der Peripherie und in der Milz 5 Std. nach ACTH Injektion bei der Ratte besteht,

3. daß bei Verwertung der absoluten Zahlen die statistische Sicherung des Abfalles nach ACTH beim splenektomierten Menschen fehlt. (88)

Neutrophile Leukozyten :

Es ist eindeutig erwiesen, daß Cortison eine Neutrophilie hervorruft (59, 89). Im Tierversuch konnte unter intensiver Cortisonzufuhr die Entwicklung einer myeloiden Hyperplasie beobachtet werden (90).

Thrombozyten und Blutgerinnung :

Bei Menschen mit gesundem thrombozytärem System konnte kein Effekt des Cortisons auf die Thrombozytenzahl festgestellt werden (89). Im Gegensatz dazu berichtet LABHART von einer Erhöhung der Thrombozytenzahl unter Cortison mit einem Maximum nach 6 Stunden um 30 - 60 %.

Das Hormon ist unwirksam bei thrombopenischer Purpura, wenn das Mark hypoplastisch ist, oder wenn die Thrombozytenbildung durch chemische Intoxikation oder Irritation gestört ist, in den Fällen aber, in denen die Thrombopenie bei normalem Knochenmark besteht, also z.B. bei idiopathischer thrombopenischer Purpura, kann Cortison die Thrombozytenzahl normalisieren (91). In solchen Fällen normalisiert sich die Gerinnungszeit vor der Thrombozytenzahl.

In ähnlicher Weise reguliert das Cortison vielleicht die hämorrhagischen Erscheinungen bei aplastischer Anämie, lupus erythem. dissem. und Leukaemie, ohne daß sich dabei die Thrombozytenzahlen ändern. Unter Cortison oder ACTH kommt es öfters zu thromboembolischen Komplikationen. In einer großen Versuchsreihe konnte COSGRIFF feststellen, daß 100 mg Cortison die Gerinnungszeit bei allen Versuchspersonen stark verkürzten. (92)

Die Glucocorticoidwirkungen auf das Herz - Gefäßsystem :

Herz :

Hochgradig Nebennierenrinden-insuffiziente Patienten zeigen im Röntgenbild meist ein verkleinertes Herz (im Rahmen der allgemeinen Muskeladynamie, siehe später). Unter Cortisontherapie erreicht es bald wie-

der seine normale Größe. Außerdem werden bei Addison unspezifische EKG-Veränderungen beobachtet, die unter Cortison wieder zurückgehen (flaches oder negatives T, verlängertes QT, PR oder QS, niedriges, evtl. abfallendes ST Stück).

Periphere Zirkulation :

Unter Cortison kommt es beim Menschen und im Tierversuch (93, 94) zu einer Kapillarresistenz im Sinne einer Hemmung der exsudativen Entzündungsvorgänge.

Die beachtliche Brüchigkeit der Gefäße bei Cushing Syndrom ist bekannt. Ähnliche Veränderungen sind nach längerer Cortisontherapie beobachtet worden. Wahrscheinlich sind sie auf das Eingreifen des Cortisons in den Eiweißstoffwechsel zurückzuführen (56).

Die Kontraktionsbereitschaft der Gefäßmuskulatur auf Adrenalin ist bei Fehlen der NNR-Hormone herabgesetzt (Erklärung siehe bei der pathogenetischen Ableitung des Symptomes Hypotonie).

Blutdruck :

Die Beobachtung, daß sowohl Überfunktion als auch Unterfunktion der NNR mit abnorm veränderten Blutdruckwerten einhergehen, legt die Vermutung nahe, daß die NNR Hormone in die Regulationen im Kreislaufsystem eingreifen.

Bei der NNR-Insuffizienz kommt es über einen Hypotonus zum Kreislaufversagen, bedingt durch Herzschwäche, Verringerung des Plasmavolumens und durch mangelhafte Kontraktionsbereitschaft der Gefäßmuskulatur auf Adrenalin. Diese Störung konnte allein durch Cortisongaben behoben werden, allerdings benötigt die Mehrzahl der Patienten während einer Dauersubstitutionstherapie noch zusätzlich Desoxycortisonazetat.

Die große Erfahrung, die man inzwischen mit der therapeutischen Anwendung des Cortisons gemacht hat, zeigt, daß ein Hypertonus, selbst bei Dosierungen von 50 - 150 mg/die Cortison, nur äußerst selten vorkommt. Sogar Mengen von 300 - 500 mg Cortison / die, i.m. injiziert über längere Zeit, verursachten nur ganz geringe Blutdruckerhöhungen. Diese Erfahrungen stehen mit denen von SPRAGUE im Einklang, der bei 33 Patienten, die lange Zeit mit ACTH behandelt worden waren, nur einmal eine Erhöhung des Blutdruckes fand (59).

Anders verhält es sich mit der blutdrucksteigernden Wirkung des Cortisons bei Nierenerkrankungen, bei denen sowohl im Tierversuch (95), als auch beim Menschen (96) ein Hypertonus erzeugt werden konnte. Arteriosklerotische Gefäßveränderungen im Sinne der Kimmelstiel-Wilson-Knötchen in der Niere traten gelegentlich nach intensiverer Cortisontherapie auf, jedoch nur in Tierversuchen beobachtet, und verursachten Blutdruckerhöhungen (97).

Nach dem bisher Gesagten überrascht es, daß man mit Cortison unter bestimmten Umständen den Blutdruck auch senken kann. Gelegentlich konnte diese Wirkung bei Patienten mit essentiellem Hypertonus beobachtet werden (95, 98).

Wirkung der Glucocorticoide auf das gastrointestinale System :

Bei Addison Patienten enthält der Magensaft eine geringere Säurekonzentration und vermehrt Mucine.

In zahlreichen Untersuchungen (99, 100, 101) konnte nachgewiesen werden, daß Cortison zu einer vermehrten HCl-Sekretion im Magen und damit zu einem erhöhten Pepsingehalt führt. Als Maß für die verstärkte Pepsinaktivität dient die vermehrte Uropepsinausscheidung im Urin. Diese Uropepsinausscheidung auf Cortison erreicht teilweise Werte, die an die bei peptischem Ulcus heranreichen. Hieraus ergeben sich vielleicht neue Gesichtspunkte für die Ätiologie der Magenulcera. Über die Entwicklung solcher Magenulcera und über die Verschlechterung bereits bestehender Geschwüre berichten GRAY (101) und KIRSNER (102). THORN sieht in der Uropepsinausscheidung einen empfindlichen Nachweis für den Grad der NNR-Stimulierung: "Es besteht ein festes Verhältnis zwischen der Uropepsin- und der 17-Hydroxycorticosteroidausscheidung im Urin nach ACTH-Belastung". Keinen Einfluß auf das Uropepsin hatte das Cortison bei Perniciosa (atrophische Gastritis) und bei total gastrektomierten Patienten.

Beim Menschen (103) und im Tierversuch (104) konnte keine nervöse Beeinflussung der Uropepsin-Ausscheidung beobachtet werden.

Nach neueren, noch unveröffentlichten Untersuchungen von THORN, führt Cortison zu einem vermehrten Gallefluß, und man vermutet, daß darin der günstige Effekt des Cortisons auf Hepatitis und Lebercirrhose liegt.

Die Wirkungen der Glucocorticoide auf das Zentralnervensystem :

Degenerative Veränderungen an den Zellen der paraventriculären nuclei wies HEIMBECKER in 4 Fällen von Cushing nach (105). CASTOR konnte im Tierversuch mit Cortison Chromatolysis und zytoplasmische Vakuolisierung an den paraventriculären, hypothalamischen supraoptischen Kernen des Thalamus erzeugen (106).

Das abnorme EEG der Addison Kranken normalisiert sich nicht völlig unter DOC, wohl aber bei einer Erhaltungsdosis von 25 mg Cortisonazetat pro die (107).

Beim Cushing und nach langer ACTH oder Cortisontherapie findet man häufig ein pathologisches EEG (108, 109, 110). Nach THORN hängen diese Störungen nicht mit Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel zusammen.

Woodbury konnte die Erregbarkeit des Zentralnervensystems so steigern, daß die Schwelle für den Beginn der Krämpfe beim Elektroschock wesentlich herabgesetzt war (111).

Die Annahme, daß das Cortison eine analgetische Wirkung habe, scheint sich nicht bestätigt zu haben.

Cortison bessert, wesentlich wirksamer als das DOC, die psychischen Symptome bei NNR-Insuffizienz.

Psychische Alterationen werden beim Cushing und nach längerer Cortisontherapie beobachtet, ein besonders häufiges Symptom ist die Euphorie (108, 110, 112, 113, 114).

Die Wirkung der Glucocorticoide auf das Parenchym der Niere :

Beim Addison kommt es zu einer verminderten Nierendurchblutung, die Filtrationsfraktion wird verringert (115, 116, 117). Diese Störungen gehen unter Cortison häufig zurück (116).

Demgegenüber nimmt die glomeruläre Filtration unter hohen Cortisondosen zu.

Der Ionenaustauschmechanismus in den Tubuli, insbesondere die Rückresorption von Na, ist beim Addison gestört. Diese Störung wird durch Cortison, wirksamer allerdings durch DOC behoben (118).

Bei Normalen kommt es auf Cortison zu einer stark vermehrten Ausscheidung von Harnsäure und Phosphor unabhängig von der Serumkon-

zentration (119). Das bedeutet eine Veränderung im tubulären Transport von Harnsäure und Phosphor durch Cortison. Die Na-Ausscheidung ist verringert als Folge einer gesteigerten tubulären Rückresorption. Die K-Ausscheidung ist nur parallel zu einer stärkeren Na-Retention erhöht, was für die Bedeutung der Kochsalzrückresorption für die K-Ausscheidung spricht.

CONN wies auf die renale Komponente bei der Glucosurie nach Cortison hin, da sie auch bei nur geringem Blutzuckeranstieg auftreten kann (52).

Obwohl die klinische Erfahrung bisher gegen die Möglichkeit der Entstehung von Nierenschädigungen durch Cortison ähnlich denen, die bei Diabetes beobachtet werden (granulomatöse Knötchen, Kimmelstiel-Wilson, Hyalinisierung der Glomeruluskapillaren und Nephrosklerose), spricht, so konnten diese Veränderungen doch in Tierversuchen erzeugt werden (120, 121, 97).

In Fällen von spontan auftretendem Cushing-Syndrom fanden sich solche Veränderungen (122).

Auf Entzündungsprozesse der Niere im Sinne einer akuten Glomerulonephritis hat das Cortison keinen bessernden Einfluß (123). Bei Patienten mit fortgeschrittenen Nierenerkrankungen führte Cortison zu einer Verschlechterung des Hypertonus und zu Azotämie.

Der Einfluß der Glucocorticoide auf die innersekretorischen Drüsen :

Hypophysenvorderlappen :

Nach längerer Cortisontherapie kann es bei ACTH-Belastung zu einer abgeschwächten Reaktion der Nebennierenrinde, gemessen an dem Abfall der Eosinophilen und der 17-Ketosteroide im Harn, kommen.

Wird eine intensive Cortisonbehandlung plötzlich abgebrochen, so können alle Symptome einer NNR-Insuffizienz in Erscheinung treten, sogar Fälle mit letalem Ausgang wurden berichtet (124). Autopsisch fand man in solchen Fällen eine Atrophie der Nebennierenrinden, von der besonders die zona fascicularis und reticularis betroffen waren (125, 126). Es ist sehr wahrscheinlich so, daß der, durch die Steroidhormontherapie künstlich geschaffene hohe Hormonspiegel im Blut zu einer verminderten ACTH-Ausschüttung des HVL führt und damit sekundär zu einer Inaktivitätsatrophie der NNR. Ob auch die Ausschüttung der anderen Hormone des

Hypophysenvorderlappens durch das Cortison gehemmt wird, ist noch unklar. Man hat angenommen, daß die verminderte Jodaufnahme durch die Schilddrüse nach Cortison mit einer Hemmung des thyreotropen Hormones zusammenhängen könnte. Dabei ist es interessant, daß zytologische Untersuchungen an Tieren, die lange Zeit mit Cortison behandelt worden waren, Veränderungen der Beta-Zellen ergaben, die denen nach Thyreodektomie glichen (127).

SOFFER berichtet über einen Anstieg der gonadotropen Hormone nach Cortison (128).

Hypophysenhinterlappen :

Über die Wirkung der Glucocorticoide auf den Hypophysenhinterlappen liegen noch keine Untersuchungsergebnisse vor.

Hypophysenzwischenlappen :

Es erscheint möglich, daß die Pigmentierung bei Addison auf eine Überaktivität des HZL zurückzuführen ist (129) und daß die Aufhellung nach Cortisontherapie die Folge einer Hemmung des HZL ist. (130) Siehe auch pathogenetische Ableitung des Addison-Symptomes Hyperpigmentierung !

Schilddrüse :

Wie schon vorher gesagt wurde, führt das Cortison zu einer verminderten Speicherung von Jod in der Schilddrüse. Es ist jedoch noch nicht bekannt, wie diese Hemmung durch das Cortison zustande kommt. Nach zytologischen Untersuchungen (127) geht dieser Effekt nicht über eine Hemmung der Bildung oder Ausscheidung von thyreotropem Hormon der Hypophyse. So scheint es, daß das Cortison, zum Teil wenigstens, entweder auf das zirkulierende thyreotrope Hormon oder auf den Jodaufnahmeprozess in der Schilddrüse direkten Einfluß nimmt (131). Schließlich besteht noch die Möglichkeit, daß das Cortison die periphere Utilisation von Thyreoidhormon beschleunigt (132, 133, 134).

Gonaden :

Veränderungen der NNR-Hormonzufuhr bewirken meistens Menstruationsstörungen und Erlöschen der Libido. Genauer über das Zusammenwirken der beiden Hormongruppen ist im Einzelnen noch nicht bekannt.

Die Wirkung der Glucocorticoide auf die Abwehrreaktionen des Organismus :

Die Unfähigkeit des NNR insuffizienten Organismus, sich gegen jede Art von Belastung von außen sinnvoll zu schützen, ist bekannt. Diese Schutzlosigkeit besteht vor allem gegenüber eindringenden Krankheitserregern.

Im umgekehrten Falle, wenn also ein Zuviel an NNR-Hormonen vorhanden ist, wie etwa beim Cushing oder während einer Behandlung mit Cortison, kommt es zu einer Hemmung, bzw. Umwandlung aller unspezifischen lokalen und allgemeinen Abwehrmaßnahmen.

Während es sich aber im ersten Falle mehr um eine passive Schwächung des Organismus und seiner Funktionen infolge Ausfalles der NNR-Hormone handelt, wirken die vermehrt vorhandenen NNR Hormone direkt auf die Vorgänge der Abwehr ein, hemmen sie oder lenken sie in andere Bahnen.

Es scheint sich also hierbei um einen sehr feinen Regulationsmechanismus zu handeln, der nur unter einem physiologischen Optimum seine Aufgabe einwandfrei erfüllen kann.

Die Gefährdung der Addison-Patienten kann gegenüber Belastungen und Infektionen mit Cortison wirkungsvoll bekämpft werden.

Ein Zuviel an Cortison, also mindestens über 75 mg/die, hemmt die örtlichen, exsudativen und proliferativen Entzündungsvorgänge und leistet dadurch der Ausbreitung der Erreger auf den übrigen Organismus Vorschub. Aber nicht nur auf lokale Prozesse bleibt die entzündungshemmende Wirkung des Cortisons beschränkt. Auch systematische Manifestationen wie z.B. Fieber und sonstige Symptome der Toxaemie werden unterdrückt. Diese Wirkung ist jedoch letztlich quo ad vitam unerwünscht, da ja die eigentliche Ursache nicht beseitigt wird. Darmperforationen ohne peritonitische Zeichen und die Ausbreitung einer Infektion ohne intermittierende Temperaturen sind äußerst gefährliche Beispiele für diesen Effekt.

So erfordert das Vorhandensein einer Tuberkulose besondere Beachtung bei der Durchführung einer Cortison-Therapie (siehe unter Therapie des Addison bei Tbc). Bei aktiver Tuberkulose ist Cortison absolut kontraindiziert. Liegt eine latente Form vor, so muß man mit einer erneuten Aktivierung rechnen. Am besten gibt man dann immer noch zusätzlich einen antibiotischen Schutz.

Von klinischer Bedeutung ist die Wirksamkeit des ACTH und Cortisons auf allergische Reaktionen im Sinne einer Hemmung. Über eine Beeinflussung der Antikörper durch Cortison liegen eine Reihe von Untersuchungen vor (135, 136, 137, 138, 139, 140, 141). Der dominierende Effekt des Cortisons in diesem Zusammenhange scheint eine Hemmung der Antikörperbildung zu sein (141, 142). Außerdem werden noch diskutiert eine Verteilungsstörung der Antikörper und eine Beschleunigung ihres Abbaues (143, 144).

In einigen wenigen Experimenten ist es sogar gelungen, akute Anaphylaxien erfolgreich zu verhindern (145, 146, 147). Die dabei angewandten Dosen lagen allerdings extrem hoch. Auch lokale allergische Erscheinungen konnten mit Cortison unterdrückt werden, so Dermatitis (148, 149, 150, 151, 152), Asthma bronchiale (153) oder Heuschnupfen (154). Der genaue Angriffspunkt des Cortisons hierbei ist jedoch nicht bekannt.

Zusammenfassend kann man sagen, daß das Cortison bei allen diesen Erscheinungen scheinbar immer wieder über eine Änderung der Reaktionsweise des mesenchymalen Gewebes wirkt. (THORN)

Die Mobilisierung der NNR-Hormone als Antwort des Organismus auf den stress ist die Grundlage des umstrittenen SELYESchen Adaptationsprozesses (155). Danach wird das Hypophysen-Nebennierenrinden-System als Zentrum der unspezifischen Abwehrreaktionen des Organismus angesehen.

Zur Toxizität des Cortisons :

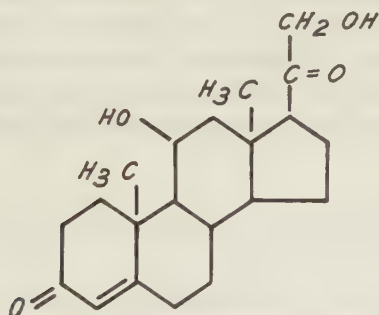
Grundsätzlich gibt es zwei Wege, auf denen das Cortison zu unerwünschten Nebenerscheinungen führen kann: Einmal die übermäßige Steigerung der physiologischen Wirkungen bei Überdosierung, zum anderen die Folgen einer NNR-Erschöpfung bei plötzlichem Absetzen des Cortisons nach intensiver Behandlung.

Um eine therapeutische Wirkung mit Cortison erzielen zu können, braucht man wesentlich höhere Dosen, als bei der Substitutionstherapie. So scheint eine optimale Steroidhormontherapie eine Art kontrollierter Überdosierungszustand zu sein.

Die möglichen Nebenerscheinungen erklären sich aus den bisher besprochenen physiologischen Eigenschaften des Cortisons, sie sollen jetzt

nur zusammengefaßt werden: Steroid-Diabetes bei Prädisposition, Verschlimmerung eines Hypertonus bei bestehendem Nierenleiden, Verschlechterung oder Entstehung von Magen-Darmulcera, Wachstumsstörungen bei Kindern, ungünstige Beeinflussung von Infekten, Osteoporosis, Menstruationsstörungen, Nachlassen der Libido, Cushing ähnliche Fettverteilung, Acne, Hirsutismus und evtl. sogar striae distensae, sowie psychische Übererregbarkeit und Euphorie können auftreten.

Zur physiologischen Wirksamkeit des CORTICOSTERONS :



Das Corticosteron ist ein genuines NNR-Hormon mit geringen Glucocorticoid- und Mineralocorticoidwirkungen.

Es ist auch in hohen Dosierungen nicht in der Lage, die Diuresestörung beim Addison zu beheben oder den Kohlenhydratstoffwechsel zu normalisieren.

Zur Wirksamkeit künstlicher Nebennierenrinden - Hormone

Zwei Gruppen von Substanzen, die den Nebennierenrindenhormonen in ihrem chemischen Aufbau und in ihrer Wirksamkeit nahe stehen, haben in letzter Zeit Bedeutung für die Therapie erlangt.

Es handelt sich um die Halogenderivate des Cortisons, bzw. des Hydrocortisons und um dehydriertes Cortison und Hydrocortison.

FLUORHYDRO-CORTISON und CHLOROHYDROCORTISON :

Durch Einführung eines Halogenatoms (Fluor oder Chlor) an C-9 des Hydrocortisons wird die Glucocorticoidaktivität des Hydrocortisons um das 20 fache, die Mineralocorticoidaktivität um das 500 fache gesteigert und kommt damit der des Aldosterons nahe.

Die starke mineralaktive Wirkung macht diese Halogenderivate für eine antiphlogistische Therapie unbrauchbar, abgesehen von einer lokalen Applikation. In der Hauptsache finden die Halogenderivate des Hydrocortisons Anwendung bei der Substitutionstherapie von NNR-Insuffizienzen.

Ein besonderer Vorteil der Halogenderivate für eine Substitutionstherapie liegt darin, daß sie fast keinen Anstieg der Urinsteroide verursachen. So ist es möglich, auch noch während der Substitutionsbehandlung mit Halogenderivaten, Messungen der Funktionsreserve der NNR vorzunehmen z.B. an der Ausscheidung der NNR-Steroide im Urin.

DEHYDRO-CORTISON und DEHYDRO-HYDROCORTISON (Prednison u. Prednisolon) :

Diese beiden künstlichen Corticosteroide sind reine Glucocorticoide ohne wesentlichen Wirkungsunterschied.

Ihre Glucocorticoidwirksamkeit ist etwa 4 - 5 mal stärker als die des Hydrocortisons, während eine mineralocorticoide Wirkung völlig zu fehlen scheint (156).

Diese Eigenschaften machen das Prednison zu einem idealen antiphlogistischen Therapeutikum. Allerdings sind mit den Glucocorticoid-eigenschaften auch deren Nebenwirkungen stärker ausgeprägt. Auch die Hemmwirkung auf die ACTH Produktion des HVL scheint intensiver als bei Hydrocortison zu sein.

Aus den genannten Gründen ist die Anwendung von Prednison bei Addison noch umstritten (siehe unter Therapie).

Zur Wirksamkeit der androgenen Hormone der Nebennieren-Rinde

Im Nebennierenvenenblut konnten spurenweise androgene Substanzen nachgewiesen werden: 11-Hydroxyandrostendion, Androstendion, Dehydroepiandrosteron und Androsteron.

Die geringe anabole Wirkung, im Wesentlichen nur bei den letzteren, scheint nur für den Eiweißstoffwechsel von geringerer Bedeutung zu sein. Das genuine androgene Hormon Testosteron wird seiner anabolen Wirkung wegen gelegentlich in solchen Fällen gegeben, wo es unter der antianabolen Wirkung des Cortisons zu Schädigungen des Stütz- und Bewegungsapparates gekommen ist.

Damit scheint die hauptsächlichste Bedeutung der androgenen Substanzen in einer Wachstumsförderung während der Pubertät und in einer Erhaltung der weiblichen Sexualbehaarung zu liegen.

DIE NEBENNIERENRINDEN-INSUFFIZIENZ

Der Begriff der Nebennierenrindeninsuffizienz umfaßt alle Zustände, bei denen die Hormonproduktion der NNR dem Bedarf des Organismus nicht mehr entspricht.

Unter den vielen Formen von Nebennierenrindeninsuffizienzen, die sich durch ihre Ätiologie oder nach ihrer klinischen Verlaufsform unterscheiden, sind die chronische und die akute Form für die Klinik von besonderer Bedeutung.

Jede Form von NNR-Insuffizienz kann chronisch oder akut verlaufen. Dabei ist von vornherein aus der praktischen Erfahrung heraus festzustellen, daß fließende Übergänge bestehen. Jede Unterfunktion der NNR kann leichter Art sein und untypisch und schleichend verlaufen, sie kann aber auch jederzeit zu einem lebensbedrohenden, akuten Zustand werden. Eine Ausnahme hiervon macht eigentlich nur das Waterhouse-Friedrichsen Syndrom, das immer akut verläuft.

Es sollen nun am Beispiel des Morbus Addison und der sogenannten NNR-Krise die chronische und die akute NNR-Insuffizienz geschildert werden.

Schilderung des klinischen Bildes einer chronischen Nebennierenrinden-Insuffizienz am Beispiele des Morbus Addison

Das von Thomas ADDISON 1855 zum ersten Male beschriebene, und nach ihm benannte Krankheitsbild, beginnt schleichend und hat einen ausgesprochen chronischen Verlauf.

Die Symptome sind zu Beginn der Erkrankung meist uncharakteristisch und ein Morbus Addison wird häufig erst dann diagnostiziert, wenn unter besonderen Belastungen die NNR-Insuffizienz in das akute Krisenstadium eingetreten ist. Aus chirurgischer Erfahrung weiß man, daß erst nach Zerstörung von 9/10 des gesamten NNR Parenchyms ernsthaftere Dekompensationserscheinungen bemerkbar werden.

In der folgenden Tabelle soll die Häufigkeit der Symptome bei Addison demonstriert werden, so wie THORN sie bei einer Gruppe von 94 Addison-Patienten beobachtet hat.

<u>Symptome</u>	<u>Prozent</u>
Schwäche und Ermüdbarkeit	100
Gewichtsabnahme, Dehydrierung	100
Vermehrte Pigmentierung	94
Appetitlosigkeit	90
Erbrechen	84
Übelkeit	81
Abdominelle Schmerzen	32
Obstipationen	28
Diarrhoen	21
Salzverlangen	19
Muskelschmerzen	16

Es sollen nun im Folgenden die Symptome zusammen mit ihrer pathogenetischen Ableitung besprochen werden.

Schwäche und Ermüdbarkeit :

Als früheste und wichtigste Symptome treten beim Addison Schwäche und Ermüdbarkeit auf. Sie sind so wichtig, daß bei ihrem Fehlen die Diagnose eines Morbus Addison in Frage gestellt werden muß. (THORN) Das Symptom Schwäche kann bei Patienten, die vor ihrer Erkrankung körperlich schwer gearbeitet haben, im Anfang der Erkrankung fehlen. Später tritt jedoch auch bei ihnen eine geringe physische Leistungsfähigkeit und rasche Ermüdbarkeit auf. Nach der Nachtruhe ist die Muskelkraft am Morgen meist auf ihrem Höhepunkt, um dann im Laufe des Tages immer mehr zurückzugehen. (Ähnlich wie bei der Myasthenia gravis) Die Muskelschwäche kann alle Grade von einer geringen Verminderung der Leistungsfähigkeit bis zu einer Parese gleichkommender Schwäche mit Bettlägerigkeit zeigen.

Die Verminderung der Leistungsfähigkeit betrifft schließlich die gesamte Muskulatur und beeinflußt auch den Gesichtsausdruck des Patienten. Die Sprache bei Addison klingt müde, die Stimme wird phonasthenisch und zeigt eine Neigung zum Versagen. Besonders charakteristisch sind in diesem Zusammenhange die Veränderungen an Herz- und Gefäßsystem (Herzverkleinerung und Hypotonie).

Eine akute Erschöpfung im Verlauf von relativ geringfügigen Infektionen oder Magen-Darmverstimmungen kann unter Umständen das erste

Anzeichen einer NNR-Insuffizienz sein. Unverhältnismäßig lange Rekonvaleszenzzeiten nach leichten Erkrankungen weisen ebenfalls auf die Möglichkeit des Bestehens einer NNR-Schwäche hin.

Für die Beurteilung des vom Patienten angegebenen Symptomes der Schwäche und Müdigkeit ist in ganz besonderem Maße Verständnis für die persönlichen Faktoren des Einzelnen notwendig (psychische Veränderungen, Depressionen).

Der Schweregrad der Schwäche kann objektiviert werden mit dem Dynamometer oder mit dem Fahrradergometer. Mit Hilfe dieser Messungen kann man auch Aufschluß erhalten über den Verlauf der Erkrankung und über den Erfolg der Therapie.

Zur pathogenetischen Ableitung des Symptoms der Muskelschwäche: Als Ursachen für die Adynamie bei Ausfall der NNR kommen grundsätzlich die Störungen des Kohlenhydrat- und des Mineralhaushaltes in Frage, deren Zustandekommen aus der Schilderung der physiologischen Wirkungen von Gluco- und Mineralocorticoiden (siehe vorne) hervorgeht.

Wie wirken sich diese Störungen nun auf die Leistungsfähigkeit des Muskels aus?

Die Sauerstoffversorgung des Muskels hält bei vermehrter Arbeitsleistung mit dem Energiebedarf nicht Schritt. So ist die Energieversorgung des Muskels auf eine sauerstoff-unabhängige Reaktion (anaerobe Phase) angewiesen.

Diese Reaktion ist die Glykolyse. Sie besteht in einem stufenweisen Abbau von Glykogen und Glucose, wodurch energiereiches Phosphat gebildet wird, das seine Phosphorsäure auf die ADP (Adenosindiphosphorsäure) übertragen kann. Dadurch kommt es dann zu einer Resynthese von ATP (Adenosintriphosphorsäure). Diese Verbindung stellt das wichtigste energieliefernde Phosphat für die Muskelkontraktion dar und wird nach Freigabe seiner Energie wieder in ADP und Phosphorsäure gespalten. Wenn nun die energieliefernde Glucose bei diesen Prozessen fehlt, wie z.B. beim Addison (mangelhafte Gluconeogenese), so ergibt sich daraus die verminderte Leistungsfähigkeit der Muskulatur. Inwieweit die NNR-Hormone einen direkten Einfluß auf die Phosphorylierungsvorgänge im Muskelstoffwechsel ausüben, ist nicht bekannt.

In zahlreichen Tierexperimenten hat man feststellen können, daß die Muskelfasern bei der Kontraktion K-Ionen nach außen abgeben und dafür entsprechende Mengen Na-Ionen aufnehmen. In der oxydativen Erholungsphase bindet der Muskel die K-Ionen wieder und gibt Na ab. Voraussetzung für diesen Prozeß ist jedoch ein geregelter Mineralhaushalt, der beim Addison nicht gewährleistet ist. Außerdem sind für solche Ionenverschiebungen gegen das Gefälle restitutive Stoffwechselvorgänge notwendig, die wieder die Glucose als Energiespender erfordern.

In Experimenten zeigten FLECKENSTEIN (157) und OVERTON (158), daß ein isolierter Muskel immer unerregbarer wird, je mehr man der Außenflüssigkeit Na entzieht. Aber erst bei sehr niedrigen Natriumwerten von 180 mg% an abwärts nahm die elektrische Erregbarkeit meßbar ab. Derartig niedrige Konzentrationen werden beim Addison jedoch nie erreicht und eine Erklärung der Adynamie durch diese Tatsachen scheint nicht gerechtfertigt. Andere Verhältnisse ergaben sich jedoch für das Kalium.

So führte die Zugabe von 35,5 mg% K zu der Außenflüssigkeit des isolierten Muskels schon in wenigen Minuten zu einer völligen Adynamie. Diese K-Konzentration entspricht aber ungefähr Serumwerten, wie sie bei Addison-Patienten gefunden werden.

Man nimmt an, daß die gleichzeitige Verminderung des Natrium diesen Effekt des Kaliumüberschusses bei Addison noch verstärkt und so zur Entstehung der Adynamie beiträgt.

Für diese Annahme sprechen die Versuchsergebnisse von M. VOGT (159), der durch Erniedrigung des Na/K-Quotienten in der Perfusionsflüssigkeit von Nebennieren eine Steigerung des Steroidhormongehaltes im NN-Venenblut erreichte. Zu dieser Hormonausschüttung ist der NNR insuffiziente Organismus nicht mehr in der Lage.

Zur Hypotonie:

Ein häufiges Symptom bei Morbus Addison ist die Hypotonie. Systolische Blutdruckwerte von 80 mm Hg und weniger sind keine Seltenheit, die diastolischen Werte sind häufig kaum noch meßbar.

In den höheren Altersklassen kann man gelegentlich bei Addison einen normalen Blutdruck antreffen, besonders in den Fällen, in denen vorher eine Hypertonie bestanden hatte. Meist tritt diese dann auch bald nach Beginn einer Substitutionstherapie mit NNR-Hormonen wieder auf.

Besonders auffällig ist bei Addison-Patienten der Tonusverlust im Orthostaseversuch. Während beim Gesunden der Blutdruck beim Wechsel von der liegenden in die stehende Lage ansteigt, fällt er beim Addison ab.

Der Patient empfindet die Hypotonie besonders unangenehm in Form von Schwindelanfällen, Bewußtlosigkeiten von kurzer Dauer, Herzklopfen und Tachycardien.

Der Puls ist meist mollis, parvus und tardus, bei Belastung wird er frequens.

Zur pathogenetischen Ableitung der Hypotonie:

Die Hypotonie beim Addison ist einmal cardial bedingt. Im Zusammenhang mit der allgemeinen Adynamie und Muskelschwäche kommt es fast immer zur Herzverkleinerung und zur Minderung der Leistungsfähigkeit der einzelnen Herzmuskelfaser. (160)

Begünstigt wird die Ausbildung einer Hypotonie ferner durch die Schwächung der Gefäßmuskulatur im Rahmen der allgemeinen Adynamie und durch die verminderte Kontraktionsbereitschaft der Gefäßmuskulatur auf Adrenalinreize, für die das Vorhandensein der Glucocorticoide Voraussetzung ist (161).

RAAB, der die Reaktionen der Gefäßmuskulatur bei NNR-Insuffizienz untersucht hat, sieht in der chronischen Hypotonie beim Addison eine meßbare Ausdrucksform der Adynamie. Er erklärt die Hypotonie als Folge einer Störung der intrazellulären Elektrolytverteilung in den Cardio-vaskulären Muskelementen mit Änderung der Zellpermeabilität. Dadurch wird die Kontraktionsbereitschaft auf das Adrenalin vermindert (162).

Es steht noch nicht fest, ob die mangelhafte Kontraktionsbereitschaft der Gefäßmuskulatur auf Adrenalin in erster Linie auf ein Fehlen der Gluco- oder auf ein Fehlen der Mineralocorticoide zurückzuführen ist. Die Untersuchungsergebnisse sind zum Teil widersprechend (161, 163).

In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung von RAAB interessant, der bei Addison Patienten, die besonders kochsalzreich ernährt worden waren, einen steileren Blutdruckanstieg auf Adrenalin beobachtete als bei solchen, denen das Kochsalz fast völlig entzogen worden war (162).

Schließlich ist für das Zustandekommen der Hypotonie bei Addison die Flüssigkeitsverschiebung vom extra- in den intrazellulären Raum und die damit verbundene Reduzierung des Plasmavolumens verantwortlich (66).

Zur Gewichtsabnahme:

Ein obligates Symptom einer chronischen Nebennierenrindeninsuffizienz ist die Gewichtsabnahme, bei deren Fehlen die Diagnose eines Addison ausgeschlossen werden kann. Es muß dabei nicht unbedingt zu extremer Abmagerung kommen, aber selbst wenn ein Patient noch über seinem Idealgewicht liegt, so ist doch anamnestisch immer festzustellen, daß in der letzten Zeit ein Gewichtsverlust stattgefunden hat.

Dieser Gewichtsverlust läßt sich beim Addison zum Teil durch die vermehrte Kochsalzausscheidung und die damit einhergehende Dehydrierung erklären. Es scheinen jedoch auch noch andere Faktoren, wie z.B. die Appetitlosigkeit, eine Rolle zu spielen, da auch nach völliger Hydrierung das alte Gewicht noch nicht wieder erreicht ist. Interessant in diesem Zusammenhang ist, daß sich die Addison-Patienten durch geringe Flüssigkeitsaufnahme vor übermäßiger intrazellulärer Wasseransammlung schützen. In diesem Sinne ist auch der Salzhunger der Patienten zweckmäßig.

Zur Hyperpigmentierung bei Morbus Addison:

Eines der augenfälligsten Symptome bei Addison ist die abnorme Pigmentierung. Sie ist jedoch nicht obligat, und nach neueren Statistiken gehen bis zu 30% aller Fälle ohne Hyperpigmentierung einher. (164, 165, 166).

Dieser sogenannte weiße Addison kommt vor allem bei blonden und rothaarigen Menschen vor. Andererseits weisen fast alle Südländer eine angeborene Hyperpigmentierung auf.

Wegen dieses unterschiedlichen Pigmentbildungsvermögens bei den verschiedenen Menschen kann nicht der Grad der Hyperpigmentierung für die Stellung der Diagnose ausschlaggebend sein, sondern nur der Nachweis, daß eine Zunahme der Pigmentierung in der letzten Zeit ohne äußere Ursache stattgefunden hat.

Nach THORN kann in manchen Fällen schon Jahre vor dem Auftreten der charakteristischen Hyperpigmentierung eine Art grau-weißer Schorf über der Haut sichtbar sein.

Die eigentliche Hyperpigmentation bei Addison besteht in einer diffusen, hell- bis dunkelbraunen Verfärbung der Haut am ganzen Körper unter Bevorzugung bestimmter Praediliktionsstellen, als da sind: Stellen, die dem Licht ausgesetzt sind, Stellen, die Druck und Reibung ausgesetzt sind (Knie, Ellbogen, Fingerknöchel, Haut die unter einem Gürtel oder Träger der Kleidung liegt oder unter den Kanten eines Gipsverbandes, Hautfalten wie z.B. die Handlinien). Besonders deutlich wird die Hyperpigmentierung noch an den areolae der Mammillen, in der Perianal- und Perigenitalregion und schließlich noch an den Schleimhäuten (Lippen, Zahnfleisch, Wangen, Rectum und Scheide).

Einen ungefähren Anhalt für den Beginn der Erkrankung bekommt man, wenn man pigmentierte Narben findet, da Narben, die vor der Erkrankung erworben wurden, unpigmentiert bleiben.

Außer einer diffusen Verfärbung der Haut kann es noch zu sommersprossenartigen, fleckförmigen Pigmentanhäufungen kommen, die vor allem im Gesicht zu finden sind.

Schließlich weisen nach THORN 10 - 20% der Addison Patienten als einziges Zeichen einer Pigmentationsstörung Vitiligo mit unregelmäßigem, vollständigem Pigmentverlust auf.

Die Erscheinung der Hyperpigmentierung kann differential-diagnostisch zu folgenden Erwägungen Anlaß geben:

Eine Lebercirrhose kann zu einer Hyperpigmentierung führen, die der des Addison ähnlich sieht. Vermehrte Pigmentation findet sich auch bei Sprue, bestimmten Nephritisformen und bei chronischen Magen-Darm-Störungen. Das Kolorit bei Hämochromatose erscheint mehr grauviolett, dabei ist zu berücksichtigen, daß eine Hämochromatose auch zu einer NNR-Insuffizienz führen kann (siehe Aetiologie der NNR-Insuff.). Verstärkte Pigmentation kann weiter bestehen bei Graviden (Chloasma), bei Dysfunktion des Ovars und entsprechender Hormontherapie, bei Hyperthyreose, bei Vitaminmangelkrankheiten wie z.B. bei Pellagra, beim Melanosarkom, bei der Sklerodermie und evtl. bei Morbus Gaucher. Auf chronische mechanische Reize (cutis vagantium) sowie auf chronische Ultraviolettbestrahlung kann die Haut mit einer Verfärbung reagieren.

Während bei den bisher genannten Krankheitsbildern das Hautkolorit ausschließlich Melanin bedingt war (mit Ausnahme der Hämochromatose), sind nicht durch das Melanin bedingt die Hautverfärbungen bei Ochronose (Homogentisinsäure), bei chronischer Bleivergiftung, bei Chrysiasis und Argyrose (medikamentös zugeführtes Gold oder Silber) und bei der chron. Porphyrie.

Vitiliginöse Pigmentierung, wie sie gelegentlich bei Addison gefunden wird, kann noch bei Neurofibromatose und bei polyostotischer Dysplasie auftreten.

Zur Pathogenese der Hyperpigmentierung bei Addison:

Im Gegensatz zu der früheren Auffassung, nach der man sich die Addison-Hyperpigmentierung durch einen Zusammenhang zwischen dem Adrenalin- und dem Melaninstoffwechsel zu erklären versuchte, nimmt man heute eine endokrine Regulierung des Pigmentstoffwechsels an.

Für diese Regulation wird in erster Linie ein Melanozyten stimulierendes Hormon der Hypophyse (MSH) verantwortlich gemacht.

ZONDEK glaubt, daß das MSH ein integrierender Bestandteil des Intermedin des Hypophysenzwischenlappens oder sogar das Intermedin selber ist (167).

Andere Forscher nehmen an, daß das MSH ein Bestandteil des ACTH ist, da man zeigen konnte, daß sich auch mit hochgereinigten ACTH-Präparaten eine verstärkte Pigmentierung erzeugen ließ. (168)

Wieder andere Autoren sind der Ansicht, daß das MSH vom ACTH-Komplex abgetrennt werden kann (chromatographische und elektro-phoretische Befunde 169).

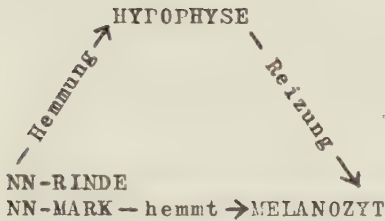
Auch GILBERT und DREYFUS entwickeln an Hand von klinischen Beispielen, wo es unter ACTH- und Cortisontherapie zu Hautpigmentierungen gekommen war, die Ansicht, daß die Pigmentanomalie bei Addison hypophysären Ursprungs sei (166).

Beim Addison kommt es nun zusammen mit einer gesteigerten ACTH-Aktivität, die nach SAYERS die Antwort der Hypophyse auf das verminderte NNR-Hormonangebot ist, zu einer ebenfalls gesteigerten MSH-Aktivität, die JOHNSON und SULMAN nachwiesen (170, 171, 172).

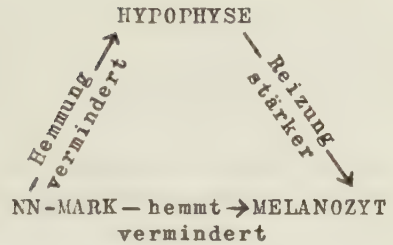
Umgekehrt lag die Vermutung nahe, daß die NNR-Hormone eine Hemmwirkung auf die MSH-Produktion ausüben. Diese Hemmwirkung konnte von LERNER im Tierversuch nachgewiesen werden (173).

Auf die periphere Wirkung des MSH am Melanozyten scheint das Adrenalin, bzw. das Nor-Adrenalin eine Hemmwirkung auszuüben. (173) Aus dieser Annahme ließe sich auch teilweise erklären, warum das Ausmaß der Pigmentierung um so größer wird, je mehr das Mark mitzerstört ist. Sympaticolytische Substanzen scheinen in dieser Beziehung Antagonisten des Adrenalins zu sein (173).

Zur Anschaulichkeit sei folgendes Schema nach LERNER (173) über die hormonelle Regulation des Pigmentstoffwechsels gebracht.



beim Gesunden



bei NNR-Insuffizienz

Die Pigmentierung beim Addison konnte nicht durch Desoxycortico-steron allein, wohl aber unter einer Kombinationsbehandlung von DOC und Cortison, wenn auch erst nach Monaten, zum Rückgang gebracht werden.

Unter Aldosteron, bei einer Dosierung von 200 μ /die, allein soll die Addisonpigmentation schon innerhalb von 5 Tagen verschwinden (174). Letztere Beobachtung konnte jedoch von anderer Seite nicht bestätigt werden (SOFFER).

Nach LERNER fällt das bei Addison-Kranken im Urin vermehrt ausgeschiedene MSH unter Cortison-Therapie wieder ab (173).

Zur Hypoglykaemie :

Bestimmte Symptome bei Addison-Kranken wie Schwindel, Kopfweh, plötzliche Schwäche, Verwirrung, Blässe und Ausbrechen kalten Schweißes können die Auswirkungen einer Hypoglykaemie sein. Diese Störungen sind durch Zufuhr leicht resorbierbarer Kohlenhydrate rasch zu beheben. Andererseits kann es ohne diese Maßnahme schließlich zu Bewußtlosigkeit, mit oder ohne Krampfanfall kommen. Addison-Patienten sind besonders empfindlich gegen längeres Fasten und so können vor allem in den Morgenstunden oder zu Zeiten, in denen die Nahrungsaufnahme durch Infektionen oder Gastroenteritiden ver-

ringert ist, hypoglykaemische Zustände auftreten. Im Laufe der Zeit lernen die Addison-Kranken mehrmals am Tage kleinere Mahlzeiten zu sich zu nehmen, um diese Erscheinungen zu vermeiden. Der Nüchternblutzuckerwert der Kranken liegt gewöhnlich im unteren Bereiche der Norm.

Es konnte klinisch nachgewiesen werden, daß NNR-Insuffiziente schon bei viel weniger erniedrigtem Blutzucker hypoglykaemische Symptome zeigen (schon bei 60 mg%), als Gesunde (erst bei 50 mg%). (175)

Die Neigung zur Hypoglykaemie beruht beim Addison-Patienten auf dem Ausfall der Glucocorticoide und wird durch Cortison behoben. Bei vermehrtem Glucosebedarf fehlt der gluconeogenetische Effekt der Glucocorticoide und es kommt zur Zuckernot.

Gastrointestinale Störungen :

Störungen von Seiten des Magen-Darmtraktes finden sich bei einem großen Teil der Addison-Kranken und äußern sich als Appetitmangel, Fettunverträglichkeit, andere Nahrungsmittelidiosynkrasien, Diarrhoen, Obstipationen, Nausea und Erbrechen und schließlich als uncharakteristische leichte bis starke Abdominalschmerzen.

Dadurch kann es zu Fehldiagnosen wie Ulcus pepticum, Cholezystopathie oder chronische Appendizitis kommen. Allerdings besteht beim Addison eher eine Hypochlorhydrie im Gegensatz zur Hyperazidität beim Ulcusmagen. Es kann sogar, als Folge des Cortisolmangels, bei Addison zur histaminrefraktären Achylie kommen.

Eine der Hauptursachen für das Zustandekommen der gastrointestinalen Störungen dürfte einmal eben diese verminderte Salzsäure- und Pepsinproduktion im Magen, zusammen mit einer vermehrten NaCl-Sekretion in das Darmlumen sein.

Ein Symptom des Addison, das schon lange bekannt ist, ist die Unfähigkeit zur raschen Diurese nach Wasserbelastung :

Diese Ausscheidungsstörung machte man sich für einen Test auf die Nebennierenrindenaktivität zunutze. (Siehe unter Robinson-Power-Kepler-Test bei den Funktionsproben)

Die möglichen Ursachen für das Zustandekommen dieses Defektes wurden Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Folgende Erklärungsversuche wurden gemacht: Verzögerte Wasserabsorption im Darm, verminderte glomeruläre Filtration und gestörte Hämodynamik der Nieren, abnorm hohe Konzentration von Antidiuretica gemessen an Serum- (176) und Urinwerten (177), gesteigerte Sensibilität gegen Antidiuretica (176), verringerte Fähigkeit, zirkulierende antidiuretische Substanzen zu inaktivieren (178) und Störung an den Tubuli der Nieren im Sinne einer gesteigerten Rückresorption von Wasser (179).

Gegen die gestörte Wasserabsorption im Darm spricht, daß dieselbe Störung nach parenteraler Wasserzufuhr beobachtet werden konnte (180). Auch die Bedeutung der antidiuretischen Substanzen scheint in Frage gestellt, nachdem auch Patienten und Tiere nach Hypophysektomie eine gestörte Diurese zeigten (181, 182).

Eingehende Untersuchungen über die tubuläre Rückresorption zeigten, daß auch diese nicht für die mangelhafte Diurese verantwortlich gemacht werden darf (THORN u. 183).

Nach Ansicht von THORN muß man als Hauptursache der gestörten Wasserausscheidung beim Addison die veränderte Flüssigkeitsverteilung zwischen intra- und extrazellulärem Raum ansehen. (Über die Bedeutung der NNR-Hormone für Wasser- und Elektrolythaushalt siehe S. 34 u. 35)

Bei chronischer NNR-Insuffizienz ist die Haut meist trocken und spröde (im Gegensatz zur feuchten, vasolabilen Haut des Neurasthenikers) und wenn eine starke Exsiccose besteht, bleibt eine zwischen den Fingern hochgehobene Hautfalte stehen.

Die Behaarung ist bei Addison im allgemeinen vermindert, bei weiblichen Addison-Patienten kann die Pubes- und Axillarbehaarung ganz fehlen. Das hängt damit zusammen, daß auch bei weitgehender Zerstörung beider NN beim Manne noch die Androgenproduktion in den Testes erhalten ist.

Hyperplastische Erscheinungen im lymphatischen System wurden im Verlauf von Addison-Erkrankungen von JAFFE (184) und von STAR (185) beobachtet und als Folge des Nebennierenrindenausfalles gedeutet.

Sklerotische Veränderungen werden bei Addison häufiger an den Ohrmuscheln gefunden, bei lange bestehender Krankheit können echte Kalkifikationen beobachtet werden.

Ausgeprägte Caries der Zähne geht mit den meisten chronischen Formen von Nebennierenrindeninsuffizienz einher.

Psychische Veränderungen bei Morbus Addison :

Als erste Erscheinungen einer chronischen Nebennierenrindeninsuffizienz können uncharakteristische Symptome geistiger Art auftreten: Rasche geistige Ermüdbarkeit, Konzentrationsunfähigkeit, Antriebsverarmung und depressive Zustände. Die Libido kann verringert sein. Es kommt zur ständigen Appetitlosigkeit.

Aber auch Stimmungsverschiebungen in der anderen Richtung werden beobachtet: Rastlosigkeit, Euphorie, Reizbarkeit und Schlaflosigkeit. In der Addison-Krise schließlich kann es zu schweren Psychosen vom exogenen Reaktionstyp kommen: Delirien, Dämmerzustände, Verwirrungen und Halluzinationen.

Objektiviert werden diese Störungen durch das pathologische EEG, daß sich im allgemeinen unter der Therapie (besonders unter Glucocorticoiden) bald wieder normalisiert.

Außer diesen allgemeinen, unspezifischen Erscheinungen treten aber auch in manchen Fällen von Morbus Addison ganz typische psychopathologische Bilder auf.

So berichtet WALLERSTEIN über die von ihm und seinen Mitarbeitern beobachteten Neurosen als Begleitkrankheiten, Depressionen und Schizophrenien vom paranoiden und katatonen Typus. Diese schweren Zustandsbilder sprachen nur für kurze Zeit auf Gaben von NNR-Hormonen an. Bei einem Fall bestand schon Jahre vor der Manifestation des Vollbildes der Erkrankung sexuelle Unlust, intellektuelle Passivität, allgemeine Müdigkeit und Abgekehrtheit vom sozialen und wirtschaftlichen Leben. (186)

Gegen die zuerst von SELYE ausgesprochene Annahme, daß bei Morbus Addison endogene Psychosen aus dem Formenkreis der Schizophrenien und manisch-depressiven Psychosen infolge eines Versagens der Adaptation aufträten, führt A. MEYER 4 Fälle an, an denen er nachweist, daß die Addison-Psychosen zum exogenen Reaktionstyp BONHÖFERS gehören (187).

ZU DEN HEUTE ZUR VERFÜGUNG STEHENDEN DIAGNOSTISCHEN MÖGLICHKEITEN, ZUSTÄNDE EINES NEBENNIERENRINDENVERSAGENS KLINISCH ZU ERFASSEN :

Neben der wichtigen hinweisenden Bedeutung des charakteristischen Symptomenkomplexes bei Addison-Kranken liegt der Schwerpunkt der klinischen Diagnostik auf einer Reihe von Laboratoriumsuntersuchungen und Funktions- bzw. Belastungsproben.

Der diagnostische Wert der einzelnen Untersuchungen und Befunde ist unterschiedlich. Als zuverlässigste Untersuchung auf die Funktionstüchtigkeit der NNR gilt nach neueren Auffassungen die Bestimmung des Cortisols im Blut und der Metaboliten der NNR-Hormone im 24-Stunden-Harn. Nachweismethoden und Ergebnisse in diesem Zusammenhang sollen zuerst besprochen werden.

Dann werden die Untersuchungsmethoden geschildert, die für den Patienten keine zusätzliche Belastung darstellen (z.B. Elektrolyte im Serum, Blutzuckerwerte oder Blutbild) und schließlich sollen die Funktionsproben (ACTH-Test, Adrenalin-Test und Wasserversuch) und Belastungsproben (induzierte Hypoglykämie und Cutler-Power-Wilder-Test) besprochen werden.

Zum Nachweis des Hydrocortisons (Cortisol) im Blut und
der Metaboliten der NNR-Hormone im 24-Stunden-Harn :

Während die technische Durchführung der quantitativen Hydrocortisonbestimmung im Blut für die klinische Praxis heute noch zu kompliziert ist und rein wissenschaftlichen Zwecken vorbehalten bleiben muß, ist der Nachweis der Abbauprodukte der NNR-Hormone im Urin einer der sichersten Anhaltspunkte für die Erkennung einer Unterfunktion der NNR. Grundsätzlich kann man in Harn oder Blut die absoluten Werte bestimmen, oder man untersucht das Verhalten der Steroidhormon-Konzentration nach ACTH-Belastung.

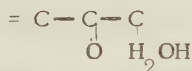
Die Bestimmung der absoluten Werte hat dabei die geringere Bedeutung, da sie durch eine ganze Reihe anderer Faktoren, die nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit der Funktion der NNR stehen, beeinflusst sein können (z.B. Lebererkrankungen 188).

Daraus ergibt sich, daß z.B. eine normale 17-Ketosteroidausscheidung zwar eine NNR-Insuffizienz ausschließt, daß aber eine verminderte Aus-

scheidung nicht nur durch einen Ausfall der Steroidhormonproduktion der NNR bedingt sein muß, sie ist also keineswegs pathognomonisch. Dagegen deutet ein fehlender Anstieg der NNR-Steroide in Blut oder Harn auf ACTH-Belastung auf eine Funktionsschwäche der NNR hin. Es sind zahlreiche Nachweismethoden für die Bestimmung der Nebennierenrindenhormone und ihrer Abbauprodukte im Urin angegeben worden, die nach LABHART wichtigsten sollen hier erwähnt werden.

1.) Die Corcoran-Page-Reaktion

Mit dieser Reaktion erfaßt man die formaldehydogenen oder reduzierten Corticoide mit intakter alpha-Ketol-Seitenkette

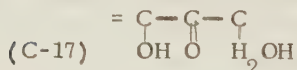


Dazu gehören Cortison, Hydrocortison und ihre hydrierten Abbaustufen, sowie Corticosteron und Aldosteron.

2.) Die Porter-Silber-Reaktion

Mit der Porter-Silber-Reaktion sind nur die 17, 21-Hydroxy-20-Ketosteroide meßbar. Dazu gehören Cortison, Hydrocortison und Compound S (11-Desoxycortisol). Da das Hydrocortison den Hauptanteil der NNR-Hormon-Produktion ausmacht, ist diese Reaktion besonders wichtig.

Die für die Reaktion entscheidende Gruppe ist folgende:



3.) Die Zimmermann'sche Reaktion

Diese Reaktion dient dem Nachweis der C-19 Steroide und deren Abbauprodukte mit abgebauter Seitenkette und C-17 ständiger Ketogruppe $=\text{C}=\text{O}$. Sie werden als 17-Ketosteroide erfaßt. Die Muttersubstanzen dieser Metaboliten sind vor allem das Hydrocortison und die androgenen Substanzen der NNR und des Hodens.

FRASER und CALLOW (189, 190) nehmen an, daß bei Frauen alle ausgeschiedenen 17-Ketosteroide aus den NNR stammen, während sie bei Männern zu 2/3 von den NNR und zu 1/3 von den Hoden stammen. Daher findet man bei Frauen, deren NN total zerstört sind keine 17-Ketosteroide mehr im Urin, während Männer mit total zerstörten NN immer noch 1/3 ihrer normalen Menge ausscheiden. Bei einer Unterfunktion der Hypophyse findet man sowohl bei Männern als auch bei Frauen eine stark verminderte oder gar keine Ausscheidung von 17-Ketosteroiden im Urin mehr.

4.) Die Norymberski'sche Reaktion

17, 21-Dihydroxy-20-Ketosteroide, also Hydrocortison und Cortison und deren Derivate, können zu 17-Ketosteroiden oxydiert und dann als 17-ketogene Steroide nachgewiesen werden.

5.) Die Pettenkofer'sche Reaktion

Diese Reaktion ist spezifisch für die Abbauprodukte des Corticosterons.

Die Durchschnittswerte bei Morbus Addison liegen

für die 17-Ketosteroide im Urin

beim Mann um 4,2 mg/24 Std. (normal 8-23 mg/24 Std.)

bei der Frau um 3,0 mg/24 Std. (normal 5-12 mg/24 Std.)

für die 17-Hydroxycorticosteroide im Urin

meist unter 1 mg/24 Std. (normal 1 - 10 mg/24 Std.)

für das Urin-Aldosteron

bei Addison negativ, bei leichteren Formen von NNR-Insuffizienz geringfügig erniedrigt.

für das Dehydroisoandrosteron

unter 0,1 mg/24 Std.

Wenn man die Steroidausscheidung nach ACTH-Belastung bestimmt, so findet man bei Morbus Addison etwa folgendes Verhalten der 17-Ketosteroide im Urin:

1. im 48 Std. i.m. ACTH-Test:

Der Anstieg der 17-Ketosteroide bleibt unter 3 mg.
(Normal wäre ein Anstieg der 17-KS von 8 - 15 mg)

2. im 8 Std. i.v. ACTH-Test:

Der Anstieg der 17-KS im Urin fehlt bei Addison, bei sekundärer NNR-Insuff. ist er am ersten Tage subnormal, um sich am 2. und 3. Tag immer mehr zu normalisieren. Bei Gesunden steigen die 17-KS am ersten Tag um ca. 0 - 8,3 mg/24 Std. und am 2. Tag um 1,8 - 10,9 mg/24 Std. an.

3. im Depot-ACTH-Test:

Ein Anstieg der 17-KS nach 48 Std. um mehr als 50% des Ausgangswertes spricht für eine gut funktionierende NNR.

Will man einen ACTH-Test mit Bestimmung der Urinsteroide bei einem Patienten durchführen, der vorher schon mit NNR-Hormonen behandelt worden ist, so empfiehlt sich 2 Tage lang vorher die Substitution mit 9-alpha-Fluoro-Hydrocortison, da dieses die Steroidausscheidung im Urin nicht beeinflusst. (Nach SCHÄFER 191)

Zu den Elektrolytwerten bei Morbus Addison im Serum: Natrium und Chloride werden bei der chronischen NNR-Insuffizienz im allgemeinen vermindert im Serum gefunden. Obwohl dieser Befund von großer Bedeutung für die Diagnose des Addison ist, so findet man doch im Frühstadium vieler Fälle keine nennenswerte Erniedrigung dieser Ionenwerte im Serum. Im fortgeschrittenen Stadium kann eine normale Na- und Cl-Konzentration durch ein vermindertes Plasmavolumen vorgetäuscht werden. Darum ist man darauf angewiesen, statt der Konzentration den Gesamtgehalt des Blutes an diesen Ionen zu bestimmen, zu errechnen aus Plasmavolumen oder Hämatokrit (192).

Im späteren Stadium der Erkrankung sind Kalium- und Rest-N-Spiegel im Serum erhöht, als Folge eines Zusammenbruchs normaler intra- und

extrazellulärer Ionenbeziehungen (193) und einer gestörten Nierenfunktion ((115).

THORN konnte eine Serum-K-Erhöhung nur in Verbindung mit einer Erniedrigung der Na-Konzentration und Dehydrierung beobachten. Er hält die fortlaufende Bestimmung des Na-K-Verhältnisses für außerordentlich brauchbar, um den Verlauf der Krankheit beurteilen zu können.

Dabei muß man sich jedoch daran erinnern, daß eine geringe Hämolyse der Blutprobe zur Freiwerdung großer Mengen intrazellulären K führen kann, und daß dadurch das Ergebnis verfälscht wird.

	Na	K	Na/K
beim Gesunden	142	4,5	32
bei M. Addison (unbehandelt)	120	7,0	17
nach DOC-Behandlung	145	3,0	48
	(nach THORN)		

Nicht nur im Serum und im Harn ändern sich die Elektrolytkonzentrationen als Ausdruck eines gestörten Mineralhaushaltes, sondern auch im Speichel und im Schweiß.

GRONBOEK und seine Mitarbeiter prüften den Na/K Quotienten im Schweiß flammenphotometrisch. Er lag bei 20 gesunden Kindern zwischen 0,8 und 2,5. Unter ACTH (40 IE/die über 4 Tage) konnten sie ein Absinken des Quotienten und gleichzeitig einen Anstieg der 17-Ketosteroide im Urin beobachten. Auf Grund ihrer Ergebnisse halten die Verfasser das Verfahren für einen brauchbaren Test auf die NNR-Funktion (194).

Zum Blutbild :

Die Erythrozyten sind bei Addison-Kranken meist vermindert. Im weißen Blutbild findet sich bei der Mehrzahl der Patienten eine subnormale Leukozytenzahl mit relativer Lymphozytenvermehrung. Nach THORN hatten von 63 Patienten 68% mehr als 35% Lymphozyten im peripheren Blutaussstrich. (Siehe auch 195, 196)

Im Falle einer zusätzlichen Infektion kommt es zu einem geringfügigen Anstieg der Neutrophilen und zu einem entsprechenden Abfall der Lymphozyten, was unter Umständen von großer differentialdiagnostischer Bedeutung sein kann, da man auf diese Weise eine Addison-Krise

von einer zusätzlichen Infektion unterscheiden kann. (THORN) Die Zahl der Eosinophilen ist bei Addison im allgemeinen normal bis leicht erhöht (Normalwerte $100 - 250/\text{mm}^3$).

So fand THORN bei 33 Addison-Kranken Durchschnittswerte von $327/\text{cmm}$, bei einer Schwankungsbreite von $94 - 1840$ Zellen.

Erhöhte Eosinophilenzahlen sind jedoch nicht von besonders großer diagnostischer Bedeutung, da sie bei einer Vielzahl von Krankheiten angetroffen werden.

Niedrige Eosinophilenwerte sprechen allerdings stark gegen eine NNR-Insuffizienz.

Bei Hypophysektomierten, bei denen man eine sekundäre NNR-Insuffizienz annehmen müßte, konnten wir demgegenüber ausgesprochen niedrige Eosinophilenwerte feststellen (40 und $100/\text{cmm}$). In solchen Fällen, so nimmt THORN an, fehlt die Stimulierung des Knochenmarks durch die Hypophyse und es kann zur Eosinopenie bei definitiver NNR-Insuffizienz kommen.

Zur Bluteindickung :

Infolge des Na-Verlustes und der Abnahme des Plasmavolumens kommt es bei Addison zur Hämokonzentration.

Da aber häufig mit der Nebennierenrinden-Insuffizienz eine Anaemie verbunden ist, kann die einmalige Bestimmung des Hämatokritwertes unter Umständen irreführen. Sie muß daher ständig wiederholt werden, vor allem, weil sie ein zuverlässiger Hinweis darauf ist, ob die Therapie ungenügend ist, oder ob zu hoch dosiert wird. Im ersten Falle fehlt jede Blutverdünnung, im letzteren tritt sie übermäßig ein.

Bestimmung des Grundumsatzes bei Addison :

Nach THORN beträgt der Grundumsatz bei den meisten Addison-Patienten zwischen minus 10 und minus 20% des Normalwertes. Bei einer gleichzeitig bestehenden Hypophysenvorderlappenunterfunktion kann dieser Befund auf einen Mangel an thyreotropem Hormon zurückgeführt werden. Bei primärer NNR-Insuff. scheint der erniedrigte Grundumsatz auf einem Stoffwechseldefekt in den peripheren Geweben zu beruhen, da man mitunter mit Hilfe des Jodspeichertests und durch die Bestimmung des an das Serumeiweiß gebundenen Jods eine Schilddrüsenunterfunktion ausschließen konnte.

Das Cortison selbst soll auch eine geringe Kalorien-bildende Wirkung haben.

Zur röntgenologischen Untersuchung bei Addison :

Obwohl die Tuberkulose als ätiologischer Faktor für den Morbus Addison gegen früher an Bedeutung verloren hat, so nimmt man doch immer noch in 50% der Fälle eine tuberkulöse Genese des NNR-Ausfalles an, und der Nachweis einer Tuberkulose ist darum für die Diagnose eines Addison bedeutungsvoll.

Eine beinahe absolut sichere Bestätigung der Diagnose ist der Nachweis von Verkalkungsschatten im Bereiche des ersten Lendenwirbels. Bei einer Untersuchungsreihe von 120 Addison-Patienten fand JARVIS in 23% röntgenologisch darstellbare Verkalkungen der Nebennieren. (197, 198)

Da unter Umständen die Symptome einer Lungentuberkulose ohne NNR-Beteiligung nicht ohne weiteres von denen einer Addison'schen Erkrankung klinisch zu unterscheiden sein können, wird es manchmal notwendig sein, auf den Wilder-Test zurückzugreifen. Patienten mit einer Lungentuberkulose ertragen im Gegensatz zu Addison-Patienten einen Salzentzug ohne nachteilige Folgen (199).

Das zu kleine Herz findet sich bei fast allen Addison-Patienten. Auf Grund der Größen- und Gewichtsverhältnisse kann man die Normalgröße des Herzens beim Patienten berechnen. Dann wird eine Herzfernaufnahme aus 2 m Entfernung gemacht und mit dem errechneten Normalwert verglichen (200).

Ein diagnostischer Wert liegt bei dieser Untersuchung noch darin, daß ein vergrößertes Herz bei unbehandeltem M. Addison eine unkomplizierte NNR-Insuffizienz ausschließt. Auch für die Therapie ergibt sich aus der laufenden Herzgrößenbestimmung ein brauchbarer Hinweis. Nach THORN liegt die durchschnittliche Herzgröße bei unbehandeltem M. Addison 13% unter dem Normalwert.

Das Elektrokardiogramm bei M. Addison :

THORN und seine Mitarbeiter (201) stellten bei 60% der von ihnen beobachteten Addison-Fälle Veränderungen typischer Art im EKG fest.

Vergrößertes PR-Intervall	bei 21%
Verlängertes QT-Intervall	bei 26%
Niedrige Aktionsströme QRS in Abl. 1, 2, 3	bei 19%
Niedriges oder isoelektrisches T-1	bei 33%
" T-2	bei 33%

Niedriges oder isoelektrisches T-4	bei 7%
Diphasische oder negative T-1 Zacke	bei 9%
" T-2 Zacke	bei 19%
" T-3 Zacke	bei 67% !
" T-4 Zacke	bei 33%

Eine einheitliche Besserung dieser EKG-Befunde unter NNR-Hormontherapie konnte nicht beobachtet werden.

Ein Addison Patient in unserer Klinik zeigte ein normales EKG.

Das Elektroencephalogramm bei M. Addison :

In 70% der von ihm beobachteten Addison-Fälle fand THORN abnorme EEG's. (202) Dabei traten regelmäßig langsamere Schwingungen als der übliche Alpha-Rhythmus auf, besonders über den Frontalgebieten unbeeinflusst vom Öffnen der Augen. Die Beta-Wellen fehlten entweder ganz oder zeigten eine niedrige Spannung bei hoher Frequenz, und schließlich ergab sich eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber Hyperventilation.

FUNKTIONS- UND BELASTUNGSPROBEN BEI NEBENNIERENRINDEN-INSUFFIZIENZ :

Wenn man bei einem Patienten auf Grund seiner Beschwerden und der klinisch leicht faßbaren Befunde zu der Diagnose einer NNR-Insuffizienz neigt, kann man diesen Verdacht durch eine Reihe von Belastungs- und Funktionsproben der NNR erhärten oder entkräften. Immer muß dabei mit großer Sorgfalt überlegt werden, ob der Zustand des Patienten eine solche Belastung erlaubt. Befindet er sich in einem akuten Krisenzustand, oder besteht die Gefahr, daß durch eine zusätzliche Belastung, die eine Reihe dieser Tests darstellen, eine NN-Krise ausgelöst werden kann, so muß man wegen der Gefahr für den Patienten auf diese Untersuchungen verzichten.

Außerdem kann es für den Kranken in solchen Situationen lebensnotwendig sein, sofort mit einer massiven Substitutionstherapie zu beginnen. Die dabei verabfolgten Hormonpräparate machen dann natürlich den Wert von Belastungsproben zweifelhaft.

Wenn man also genügend Zeit hat, und wenn keine direkte Gefahr für den Patienten besteht, wird man solche Funktions- und Belastungsproben durchführen.

Der ACTH-Test nach THORN :

Als Nebennierenrinden-Funktionsprobe wird in der Klinik vielfach der ACTH-Test nach THORN durchgeführt (203).

Das Grundprinzip:

Durch Injektion von adreno-corticotropem Hormon des Hypophysenvorderlappens wird die gesunde Nebennierenrinde zu einer vermehrten Ausschüttung bestimmter Hormone veranlaßt. Diese vermehrte Ausschüttung von Steroidhormonen, die verwandt oder identisch den 11-17-Oxycorticosteronen (Glucocorticoide) sind, bewirkt eine progressive Abnahme der zirkulierenden eosinophilen Leukozyten, eine vermehrte Harnsäureausscheidung (wobei die Kreatininausscheidung unverändert bleibt) und einen Anstieg der 17-Ketosteroide im Harn. Die aufgeführten Veränderungen erreichen bei intaktem inkretorischem System ihren Höhepunkt nach etwa 4 Stunden und können bei NNR-Insuffizienz ganz fehlen.

Das Verfahren:

(So wie ursprünglich von THORN angegeben)

Man läßt den zu untersuchenden Patienten am Abend vor dem Test von 20 Uhr an nüchtern bleiben.

Am folgenden Morgen werden um 6, 8 und 10 Uhr je 200 ccm Wasser gegeben. Der Urin wird von 6 - 8 Uhr gesammelt und um 8 Uhr wird eine Eosinophilenzählung vorgenommen. Direkt danach injiziert man 25 IE ACTH tief i.m. Der Urin von 9 - 12 Uhr wird gesammelt und um 12 Uhr werden erneut die Eosinophilen gezählt.

Dann berechnet man den prozentualen Abfall der Eosinophilen von 8 - 12 Uhr nach der ACTH-Injektion. In den beiden Urinproben werden Harnsäure und Kreatinin bestimmt und der Harnsäure-Kreatinin-Quotient wird errechnet.

Ergebnis:

Menschen mit normal funktionierenden Nebennierenrinden zeigen einen Eosinophilenabfall von 60 - 70% und mehr, während beim Addison-Patienten nur ein geringer oder gar kein Eosinophilensturz eintritt. Nach THORN ist ein 50%iger Abfall die untere Grenze des Normalen.

Der Wert des Harnsäure-Kreatinin-Verhältnisses steigt beim Gesunden

um durchschnittlich 100%, beim Addison-Kranken nur um 20%. Eine Zunahme des Quotienten um mehr als 50% spricht stark gegen das Vorliegen einer NNR-Insuffizienz.

Zur Fehlerbreite:

Trotz sorgfältigsten Arbeitens haben eingehende Vergleichsuntersuchungen ergeben, daß man bei den einzelnen Zählungen der Eosinophilen mit Abweichungen von $\pm 7,5$ - $\pm 10\%$ rechnen muß (204, 205, 206).

In der Diskussion um die Genauigkeit und Brauchbarkeit des THORN-Tests werden sowohl einige Punkte der technischen Durchführung als auch der theoretischen Grundlagen kritisiert.

Zu den möglichen Fehlerquellen bei der technischen Durchführung des ACTH-Tests :

Zur ACTH-Injektion:

Das ACTH wird tief intramuskulär oder auch intravenös injiziert. Über die Wahl des Präparates und seine Dosierung, sowie über Fragen der Resorption und Inaktivierung des ACTH's im Muskel wird weiter unten ausführlicher berichtet.

Zur Blutentnahme:

Da die Brauchbarkeit des ACTH-Tests aus mancherlei noch zu besprechenden Gründen angezweifelt wird, empfiehlt es sich schon hier, bei der Blutentnahme besonders sorgfältig zu arbeiten, um möglichst viele vermeidbare Fehlerquellen auszuschalten.

So sollte man bei der Blutentnahme aus Fingerbeere oder Ohr läppchen darauf achten, daß der Stich so tief geht, daß man den Blutstropfen nicht mehr herauszudrücken braucht. Dadurch vermeidet man, daß durch das Mitaustreten von Lymphe ungenaue Eosinophilenwerte zustande kommen.

Manche Autoren empfehlen das Blut aus der Vene zu entnehmen, da ihrer Meinung nach bei Entnahme aus der Fingerbeere ungenaue Eosinophilenwerte gefunden werden (207).

Das Blut wird mit normalen Leukozytenpipetten aufgezogen. Wichtig ist, daß diese gut gereinigt sind (nacheinander mit Aqua dest., Alkohol, Äther und Azeton). Die Pipetten müssen vor allem frei von sauren Rückständen sein.

Um etwaige Fehler von Seiten des Pipettenvolumen zu vermeiden, sollte man für einen Test immer nur ein und dieselbe Pipette benutzen.

Zur Färbung der Eosinophilen:

Nachdem man das Patientenblut bis zur Markierung 0,1 aufgezogen hat, zieht man bis zur Markierung 1,1 die Färbelösung auf.

Für die Auszählung der Eosinophilen sind außer der ursprünglich von THORN angegebenen Spezialfärbung noch eine Reihe anderer Methoden empfohlen worden.

Wir haben mit der von RANDOLPH angegebenen Färbemethode gearbeitet (208):

R.1: 0,1% Methylenblau in Propylenglykol	50,0
Aqua dest.	50,0
R.2: 0,1% Phloxin in Propylenglykol	50,0
Aqua dest.	

Die beiden Lösungen R.1 und R.2 halten sich getrennt voneinander unbegrenzt. Es kann vorkommen, daß man R.2 abfiltrieren muß, wenn sie auskristallisiert.

R.1 und R.2 werden, kurz bevor die Färbung vorgenommen werden soll, gemischt im Verhältnis 1 : 1 oder 2 (R.1) : 3 (R.2). Gemischt ist die Färbelösung dann etwa 4 Stunden haltbar. Diese von RANDOLPH entwickelte Färbemethode hat den Vorteil, daß die Eosinophilen während des Zählens nicht zerfallen und gibt daher verlässliche Resultate. Bis zum Auszählen der Zellen kann man die Pipette 12 Stunden liegen lassen. Will man vorher auszählen, muß man mindestens 20 Minuten warten, bis sich die Eosinophilen gut angefärbt haben. Bevor man die Zählkammer auffüllt, soll die Pipette 2 Minuten lang kräftig geschüttelt werden.

Beim Verfahren nach RANDOLPH besteht der Nachteil, daß sich außer den Eosinophilen auch noch andere Leukozyten in ähnlicher Weise, wenn auch schwächer, anfärben. Aus diesem Grunde muß man unter sehr starker Vergrößerung zählen (Okular 12, Objektiv 42) und alle 16 mal 16 Felder der Fuchs-Rosenthal'schen Zählkammer durchmustern, damit die Eosinophilen nicht mit anderen Zellen verwechselt werden.

Das Auffüllen der Kammer:

Beim Auffüllen der Fuchs-Rosental-Zählkammer muß man darauf achten, daß die Kammer vorher gut gereinigt worden ist, da sich die Eosinophilen gern um Fremdkörperpartikelchen zu Klumpen ballen. Das Deckglas muß ganz fest bis zum Auftreten der Farbringe auf die Kammer gepreßt werden.

Das Erkennen und Auszählen der Eosinophilen:

Wenn die Zellen in der Kammer unter dem Mikroskop zur Ruhe gekommen sind, kann man mit der Auszählung beginnen. Die Eosinophilen, bzw. ihre Granula, leuchten im Blickfeld bei mittelweit geöffneter Blende hell-dunkelrot, manchmal fast violett auf. Die Zellmembran ist nicht besonders deutlich abgehoben. Der Kern ist segmentiert, weist aber selten mehr als zwei Teile auf und tritt meistens nicht sehr stark hervor. Davon streng zu unterscheiden sind andere, einfache segmentkernige Granulozyten, die sich bei der Randolph'schen Färbemethode ähnlich anfärben, bei denen man aber vor allem eine deutliche Kernstruktur erkennen kann und eine dunkel gefärbte Zellmembran. Die Eosinophilen sind meist größer als diese Zellen.

Da oft nur sehr wenige Eosinophile in einer Kammer anzutreffen sind, und da diese sehr unregelmäßig verteilt sein können, ist es einleuchtend, daß die Zählung um so genauer wird, je mehr einzelne Quadrate man auszählt, um dann auf Zellen pro Kubikmillimeter umzurechnen.

Nachdem man die ganze Fuchs-Rosental'sche Zählkammer ausgezählt hat, rechnet man folgendermaßen die Eos.-Zahl pro cmm aus: Die Kammer hat einen Rauminhalt von 3,2 cmm, das Patientenblut wurde 1:10 verdünnt also

$$\frac{\text{Eos.} \times 10}{3,2} = \text{Eos.}/\text{cmm}$$

Den Abfall, bzw. Anstieg der Zellen drückt man am besten so aus, daß man den Ausgangswert gleich 100% setzt und dementsprechend die anderen Werte prozentual umrechnet.

Nach LUTZ, HENI und KRAUS (204, 206) ist die Auswertung des Testverlaufes zwecklos, wenn der Ausgangswert unter 40 - 50 Zellen/cmm

liegt. WEISSBECKER hält nur Werte zwischen 100 und 600 Zellen/cmm auswertbar. (208). Nach LOHMEYER und PERLIA liegt die untere Grenze bei 90 - 100 Zellen/cmm (209, 210).

Zur Häufigkeit der Zählung:

Nach Auffassung vieler Autoren muß man im Verlaufe des Tests sehr häufig Bestimmungen der Eosinophilen durchführen, um einen genauen Kurvenverlauf zu erhalten, bei dem keine Tiefpunkte übersehen werden. HASCHEN und STEFFEN (205) weisen darauf hin, daß es verschiedene Reaktionstypen gibt, die verschieden schnell mit einem Eosinophilenabfall reagieren.

Aus dieser Schilderung der rein technischen Vorgänge beim THORN-Test gehen die möglichen Fehlerquellen klar hervor. Nach RÜMKE kann man sie in 4 Gruppen einteilen:

1. Fehler in der Verteilung der Zellen,
2. Fehler der jeweiligen Zählkammer,
3. Fehler der Pipetten und
4. persönliche Fehler.

Die vierte Gruppe der Fehlerquellen bezieht sich vor allem auf die Schwierigkeit des richtigen Erkennens der Zellen.

Um die Fehlerbreite möglichst klein zu halten, empfiehlt RÜMKE, daß bei Reihenuntersuchungen immer dieselbe Person die Zellen auszählt und daß für einen Test nur eine Pipette und eine Zählkammer benutzt werden.

Weitere Ursachen für einen Ausfall des ACTH-Tests, der dem klinischen Befund widerspricht :

Der Funktionskomplex, auf den sich der THORN-Test bezieht, ist zwar kleiner als jener bei anderen NN-Funktionsproben (Adrenalin-Test oder Robinson-Power-Kepler-Test), aber dadurch sind nicht so viele unbekannte und unbeeinflussbare Faktoren damit verbunden, die den Ablauf des Tests stören oder zu Fehlschlüssen führen können. Es sind jedoch immer wieder Testergebnisse berichtet worden, die im krassen Gegensatz zu den sonstigen klinischen Befunden standen. So berichtet LOHMEYER über den pathologischen Ausfall von 8 THORN-Tests bei Patienten, bei denen nachweislich keine NNR-Insuffizienz bestand. Um Fehler der technischen Durchführung auszuschließen,

ließ der Autor den Test mehrmals am selben Patienten durchführen, wobei das Ergebnis in allen 8 Fällen gleich blieb (211).

In einer Arbeit von HENI und KRAUS heißt es: "Der Ausfall des THORN-Tests mit ACTH widerspricht nicht ganz selten dem klinischen Befund." (212)

Mögliche Ursachen für dieses teilweise abwegige Verhalten können andere Faktoren sein, die ebenfalls einen Einfluß auf die Zahl, der im Blut zirkulierenden Eosinophilen, haben. Dazu gehören die physiologischen Schwankungen der Eosinophilenzahl, medikamentöse Einflüsse, besondere Belastungen für den Organismus und andere Erkrankungen.

Schließlich sind in diesem Zusammenhange noch Fragen, die mit der Wahl des ACTH-Präparates, der Dosierung, Resorption und mit der Inaktivierung des ACTH's zusammenhängen, von Bedeutung.

Zu den physiologischen Schwankungen der Eosinophilenzahl:

TORRI untersuchte an 13 Versuchspersonen die Schwankungen der Eosinophilenzahl im Verlaufe von 24 Stunden. Die höchsten Werte fanden sich gegen 24 Uhr, die niedrigsten zwischen 9 und 12 Uhr. Das Maximum der 17-Ketosteroid- und 17-Oxycorticoidausscheidung lag zwischen 6 und 9 Uhr, das Minimum zwischen 24 und 3 Uhr. Eine statistisch zu sichernde Korrelation zwischen den Eosinophilenzahlen und der 17-Ketosteroidausscheidung bestand nicht (213).

FÜLLERS und HENKE berichten über Beobachtungen, nach denen die Eosinophilen um die Mittagszeit um 10 - 39% absinken (214).

Nach PERLIA beträgt die Tagesschwankung der Eosinophilen im Mittel um 9% (von plus 32% bis minus 70%). (210)

NAIDEN und ROSS fanden bei Kindern die niedrigsten Eosinophilenwerte zwischen 9 und 11 Uhr, die höchsten gegen 17 Uhr (215).

ZURLO und BARDELLE geben das Ausmaß der Spontanschwankungen der Eosinophilen mit durchschnittlich 10% an (minus 61,7% plus 47,9%). (216)

In Tierversuchen fanden KRESBACH und RABEK (217) Tagesschwankungen bis zu 30%.

Als normal anzusehende Eosinophilenwerte pro mm^3 bezeichnen

NAIDEN und ROSS (215) Werte zwischen 80 und 500, BRENER und

CUKIN Werte zwischen 70 und 370 Zellen pro Kubikmillimeter. (218)

Aus diesen Untersuchungen ergibt sich, daß die Eosinophilenzahlen im Wechsel von Tag und Nacht mit einer gewissen Regelmäßigkeit schwanken. Das ist für den THORN-Test insofern von Bedeutung, als die Wahl des Zeitpunktes, zu dem der Test durchgeführt wird, eine Rolle spielt. Es besteht theoretisch die Möglichkeit, daß der Beginn des Tests in eine abfallende Phase der Eosinophilen Schwankungen fällt, und daß so ein positives Ergebnis vorgetäuscht werden kann. Im umgekehrten Falle kann natürlich auch ein negatives Test-Ergebnis durch eine ansteigende Phase vorgetäuscht werden.

Zu den medikamentösen Einflüssen auf die Eosinophilenzahl:

Bei den medikamentösen Substanzen, die die Zahl der Eosinophilen im Blut beeinflussen, kann man unterscheiden zwischen denen, die hemmend auf den Eosinophilenabfall wirken und denen, die eine Eosinopenie erzeugen.

Nach den Untersuchungen von GODLOWSKI, WEISSBECKER und HITZELSBERGER kann man mit Heparin einen Eosinophilensturz verhindern. Denselben Effekt des Heparins konnte MUEHRKE in vivo und in vitro beobachten (87).

Diese Untersuchungsergebnisse konnten von ERSELLIER und JEANNERT nicht bestätigt werden (219).

Das Dihydroergotamin scheint, entgegen früheren Auffassungen, nach Versuchen von LUSSO (220) keine hemmende Wirkung auf den Eosinophilensturz zu haben. Dagegen konnte der Verfasser eine Adrenalin-Eosinopenie mit Sympanin verhindern.

Zitiert nach LOHMEYER (211) haben folgende Stoffe eine eosinopenische Wirkung: Insulin (DURY, GODLOWSKI, PERLMUTTER), Glucose (DURY, JORDAN), Dibenamin und Hydergin (HENI), Salicylate (CAUWENBERGE, KELEMEN, MEADE, ROSKAM) und Histamin (LAST).

CASSANO gab in Untersuchungen an 8 Schwangeren 10 mg ATP i.v. und konnte darauf eine durchschnittliche Verminderung der Eosinophilen um 64% beobachten (221).

SCALAMOGNA gab 20 Kindern 1 gr Glucose pro kg Körpergewicht und stellte schon nach 30 Minuten einen Eosinophilensturz um 30 - 50% fest. Nach 210 Min. hatten sich die Werte wieder normalisiert. Als Ursache für diesen Abfall der Eosinophilen nimmt der Verfasser eine Hypersekretion von Insulin auf die Glucose hin an. (222)

Es erscheint einleuchtend, daß medikamentöse Einflüsse den Ablauf des THORN-Testes störend beeinflussen können.

Besondere Belastungen für den Organismus, die einen Einfluß auf die Zahl der zirkulierenden Eosinophilen haben:

Der regelrechte Verlauf des ACTH-Tests kann durch Belastungen des Organismus beeinflußt werden. Es kommt in solchen Situationen zu einer verstärkten NNR-Aktivität, die sich im Sinne einer Verminderung der zirkulierenden Eosinophilen auswirkt.

Solche Belastungen können psychischer Art sein (FROST, HUMPHREY, SPEIRS), chirurgische Eingriffe (FIELD, GABRILOVE, REHN, ROCHE) sowie schwerste Erkrankungen ante exitum (JENNINGS) spielen in diesem Zusammenhang eine Rolle. BRENER und CUKIN (218) fanden bei einer Bergfahrt von Meereshöhe auf 4500 m bei 21 Untersuchten mit einer Ausnahme einen Sturz der Eosinophilen um 20 bis 60%.

Einen Abfall der Eosinophilen stellte CALEFFI nach einer Lumbalpunktion fest (223), HIPPIUS nach Ventrikelluftfüllung (224). PIAZZI sah einen Abfall der Eos. um mehr als 50% bei 18 von 20 gesunden Versuchspersonen nach kurzer Röntgenbestrahlung des Diencephalons (225).

In diesem Zusammenhang machten KRESBACH und RABEL (217) Versuche an RES-blockierten Ratten, die gleichzeitig geblendet und adrenaletomiert worden waren. Sie wiesen nach, daß thermische und andere physikalische Reize bei diesen Tieren zu Schwankungen der Eosinophilenwerte im kreisenden Blut führten.

Auf Grund dieser Beobachtungen erscheint es ratsam, während eines ACTH-Tests alle zusätzlichen Belastungen für den Patienten auszuschalten.

Wirkung von nicht-endokrinen Erkrankungen auf die Eosinophilenzahl im Blut:

Die meisten Krankheiten bedeuten eine vermehrte Beanspruchung für die NNR. Man kann dabei unterscheiden zwischen akuten und chronischen Erkrankungen. Die akute Krankheit trifft den Organismus im allgemeinen dann, wenn er noch über eine funktionstüchtige Nebennierenrinde verfügt. In diesem Falle wird es zu einer gesteigerten NNR-Hormonabgabe kommen, und die Eosinophilen werden dement-

sprechend vermindert sein. Dauert die Krankheit, und damit auch die Belastung für die NNR länger, so kann es zu einer Erschöpfung der NNR kommen. Sie gibt dann nur noch geringe Hormonmengen ab und die Eosinophilen werden relativ zahlreich sein.

In beiden Fällen kann ein Abfall der Eosinophilen nach ACTH-Belastung ausbleiben. Im ersten Fall, weil bereits eine starke Eosinopenie besteht, die keinen weiteren Abfall der Eosinophilen mehr zuläßt, im zweiten Fall liegt eine Erschöpfung der NNR im Sinne einer sekundären Insuffizienz vor, in dem die NNR nicht mehr zu vermehrter Sekretion angeregt werden kann.

Bestimmte Krankheiten scheinen direkt, und nicht auf dem Umweg über die NNR auf die Eosinophilenzahl im Blut einzuwirken. Es sind besonders die Wurmerkrankungen, die meistens mit einer Eosinophilie einhergehen. PASOLINI fand in 18 Fällen von Wurmerkrankungen (17 mal *Ascaris* und einmal *Ascaris* und *Ankylostoma*) 12 mal eine Eosinophilie. Bei einer ACTH-Belastung blieb in 5 Fällen eine Verminderung der zirkulierenden Eosinophilen aus. (226)

Negative Ergebnisse des ACTH-Tests wurden mitgeteilt bei *Bilharzia*, *Filariosis*, *Strongyloides*, *Ankylostoma* und *Loa-Loa*.

Wir konnten einen negativen Ausfall des ACTH-Tests im Sinne eines fehlenden Abfalles der Eosinophilen bei einem Patienten mit Arzneimittel-exanthem beobachten, bei dem eine Eosinophilie bestand.

THORN empfiehlt die vorsichtige Beurteilung eines negativ ausgefallenen ACTH-Tests bei akuten, allergischen Zuständen. Ein Abfall der kreisenden Eosinophilen kann durch ungewöhnlich rasche Neubildung im hyperplastischen Knochenmark ausgeglichen werden.

Es erscheint fraglich, ob es überhaupt einen Sinn hat, bei Eosinophilie den ACTH-Test durchzuführen.

Zum ACTH:

Chemie

Bisher wurden 2 chemisch verschiedene Polypeptide mit adrenocorticotroper Wirksamkeit isoliert: Corticotropin A aus unhydrolysiertem Material und Corticotropin B aus hydrolysiertem Material.

Die Synthese des ACTH's ist bisher noch nicht gelungen, es steht jedoch fest, daß Polypeptide das aktive Prinzip des ACTH's darstellen.

Messung der Wirksamkeit:

Die Aktivität des ACTH's wurde von COLLIP ursprünglich an der Größenzunahme der NN hypophysektomierter Ratten gemessen. SAYERS nahm die Ascorbinsäureverarmung der NNR hypophysenloser Ratten nach ACTH als Nachweis für die Wirksamkeit des ACTH's. Diese Methode wird auch heute noch in einer Modifikation nach MUNSON angewandt.

Eine andere Möglichkeit zur Bestimmung der ACTH-Aktivität ist die Messung der 17-Hydroxysteroidausscheidung im Urin nach ACTH bei Menschen und Meerschweinchen (227).

Standardisierung:

Die Wirksamkeit der ACTH-Handelspräparate wird in IE (internationale Einheiten) angegeben. Dabei benutzt man als Vergleichspräparat das ursprüngliche Li-Sayers'sche Proteinpräparat und setzt 1 mg davon gleich 1 IE.

Es gibt heute hochgereinigte Handelspräparate, die 40 IE/mg, gemessen am Sayers-Test enthalten. Da aber ihre Wirkung bei klinischer Anwendung etwa die 100 fache von der des Standardpräparates beträgt, gibt man die Wirksamkeit willkürlich in klinischen Einheiten an (1 IE = 2 - 3 klin. E.).

Es werden heute angegeben für 1 mg reines ACTH A 100 - 125 IE, für 1 mg reines ACTH B 150 IE (228), während das ursprüngliche Li-Sayers'sche ACTH 1 - 3 IE/mg enthielt.

Welche ACTH-Präparate gibt es, und wie verhält sich die Dosierung zur Intensität der NNR-Stimulierung ?

Zwei Typen von ACTH-Präparaten sind heute üblich:

1. Ein Standard-Präparat, das kurz wirksam ist, erhältlich entweder als lyophilisiertes Pulver, oder als stabile Lösung in Wasser mit 1% Phenol zur subcutanen, intravenösen oder intramuskulären Injektion.
2. Depot-Präparate mit protrahierter Wirkung in Gelatine oder in Öl. Die verlängerte Wirkungsdauer kann auch erreicht werden durch Zugabe eines Zinksalzes in besonderer Puffersuspension oder durch Zusatz von Stoffen, die die abbauenden Fermente hemmen.

Zu den kurz wirksamen Präparaten:

RENOLD fand bei einer Infusion von 20 - 25 IE ACTH über 8 Stunden vergleichbare therapeutische und Stoffwechseleffekte wie bei 100 - 150 IE des lyophilisierten ACTH's i.m. (229) Genaue Untersuchungen des Verfassers haben die physiologischen und quantitativen Aspekte der NNR-Aktivierung deutlich werden lassen. So hat man mit Hilfe der Eosinophilenzählung und der Bestimmung der 17-Ketosteroide im Harn als Maß für die NNR-Stimulierung festgestellt, daß man mit Überschreiten der kritischen Maximaldosis (20 IE über 8 Stunden infundiert) trotz immer höherer Dosierungen kein weiteres Ansteigen der NNR Aktivität mehr erreicht. Außerdem fand sich bei gleichbleibender Gesamtdosis von 20 IE ACTH ein lineares Ansteigen der NNR Aktivierung, wenn man die Infusionsdauer von 30 Sekunden bis auf 48 Stunden ausdehnte.

Das bedeutet aber, daß es ein ACTH Maximum gibt, das während einer bestimmten Infusionsdauer wirksam sein kann, und daß die Hormonabgabe durch die NNR bei einer bestimmten ACTH Dosis abhängig von der Infusionsdauer ist.

Zu gleich lautenden Ergebnissen kamen GORDON, McINTOSH und MANDEL (230, 231, 232).

CAPE und Mitarbeiter ermittelten als Minimum der ACTH-Dosis die eine maximale Eosinopenie hervorrufen kann die Menge von 0,1 - 0,25 mg ACTH/Stunde infundiert. (233) Die Verfasser halten bei einem ACTH-Test über 8 Stunden 2 - 5 mg ACTH insgesamt für ausreichend !

Zu den Depot-Präparaten:

Nach THORN hat die Injektion von 40 klinischen Einheiten ACTH-Gel (i.m. oder s.c.) eine ungefähr gleichstarke NNR-Aktivierung zur Folge wie 20 IE des lyophilisierten ACTH's über 8 Stunden infundiert.

80 - 120 klinische Einheiten in Gelatine stimulieren die NNR gleichstark wie 20 - 40 IE lyophilisiertes ACTH über 24 Stunden infundiert. Der maximale Effekt nach Injektion von 20 - 40 IE ACTH-Gel stellt sich erst 15 - 18 Stunden post inj. ein, der Gesamteffekt hält durchschnittlich über 24 Stunden (12 - 48 Std.) an.

Auf diese Weise kann man einen ziemlich kontinuierlichen Effekt erzeugen.

Zur Resorption des ACTH's:

Als Ursache für den negativen Ausfall eines ACTH-Tests beim Gesunden, vor allem aber bei Myxödem, Dermatomyositis, Sklerodermie und schwerer Fettsucht, müssen auch Resorptionsstörungen des ACTH's angenommen werden. (229)

HENI und KRAUS (234) beobachteten den negativen Ausfall von THORN-Tests bei Myxödem. Die Verfasser wiederholten daraufhin den Test bei den selben Patienten und gaben das ACTH zusammen mit Hyaluronidase (1 - 2 ccm Kinetin). Alle Tests verliefen positiv im Sinne eines über 50%igen Abfalles der Eosinophilen.

Zugabe von Kinetin erhöht allerdings etwas die Schmerzhaftigkeit der Injektion, allergische Allgemeinreaktionen wurden nicht beobachtet. Auch bei 5 Gesunden verstärkte das Kinetin den Eosinophilen-Abfall nach ACTH um 27%. Die Verfasser empfehlen daher, jeden negativ ausgefallenen THORN-Test mit Zugabe von Kinetin zu wiederholen.

Als Ursache der schlechten Resorption geben HENI und KRAUS verschiedene Gewebefaktoren an.

Zur Inaktivierung des ACTH's:

Manche Forscher sind der Auffassung, daß das ACTH sowohl im zirkulierenden Blut als auch im Muskel ziemlich schnell inaktiviert wird. So ist auch hier wieder ein Unbeständigkeitsfaktor für den Ablauf des ACTH-Tests gegeben.

SAYERS wies nach, daß das ACTH nach intravenöser Injektion rasch aus dem Blut verschwindet (235). Nach einer Infusion von 100 oder 50 IE ACTH in einem Zeitraum von einer halben bis zu einer Stunde, normalisierte sich die ACTH-Plasma-Konzentration innerhalb von 2 Stunden.

Einen noch rascheren Abfall beobachteten GREENSPAN und Mitarbeiter (236). Nach intravenöser Injektion stellten sie einen logarithmischen Abfall der ACTH-Plasma-Konzentration fest, mit einer Halbwertszeit, bezogen auf die biologische Aktivität, von 5,5 Minuten. Außerdem fand man, daß die initiale Plasmakonzentration direkt nach der Injektion nur etwa 6% der theoretisch zu erwartenden betrug. Für das rasche Verschwinden des ACTH's aus dem Blut können nach THORN außer der Inaktivierung noch folgende Faktoren verantwortlich gemacht werden: Abbau, Verteilung und Fixierung in den Geweben und Exkretion.

PINCUS berichtet über eine rasche Inaktivierung des ACTH's in vitro (237). Er inkubierte hochgereinigte ACTH-Präparate mit Menschen- und Rattenblut und stellte ein Absinken der Aktivität von 40 - 70% innerhalb einer Stunde fest. Nach Meinung des Verfassers sprach dabei manches für die Existenz eines Inaktivierungssystems, das aus einer thermostabilen und aus einer thermolabilen Komponente bestehen soll.

HAMBURGER nimmt auf Grund seiner Erfahrungen an, daß 95 - 98% des intramuskulär injizierten ACTH's vom Gewebe inaktiviert werden. (238) (239). FORSHAM (240) spricht sogar von einer ACTH-Resistenz, da er beobachten konnte, daß Patienten in steigendem Maße unempfindlicher gegen das i.m. injizierte ACTH wurden, während das i.v. verabfolgte ACTH bei solchen Patienten noch voll wirksam war.

ASTWOOD (241) nimmt an, daß diese "ACTH-Resistenz" mit der Unreinheit der früheren Präparate zusammenhängt.

EFE und WEISSBECKER geben in einer Arbeit eine Reihe von Stoffen an, die der Inaktivierung des ACTH's im Gewebe entgegenwirken sollen (242).

Zur Reinheit der ACTH-Präparate:

Frühere ACTH-Präparate, die noch nicht so gut gereinigt waren, enthielten zum Teil pressorische und antidiuretische Substanzen des Hypophysenvorderlappens. Störungen von dieser Seite wurden daher früher gelegentlich beobachtet.

Von manchen Autoren sind Überempfindlichkeitsreaktionen gegen ACTH oder bestimmte Faktoren der Präparationen beschrieben worden. (Verunreinigung durch Eiweiß)

Dabei kam es teilweise unmittelbar nach der ACTH-Injektion zu Symptomen wie Juckreiz, Urticaria, Atemnot, angioneurotische Ödeme, gelegentlich wurde ein regelrechter anaphylaktischer Schock beobachtet. (243, 244)

Diese Erscheinungen konnten auch erst Stunden nach der ACTH-Injektion auftreten (245).

Durch die Reinheit der neueren Präparate sind diese Reaktionen heute jedoch äußerst selten geworden.

Es ist bekannt, daß Patienten mit M. Addison oder nach bilateraler Adrenalektomie häufig besonders ungünstig auf intravenös injiziertes

ACTH reagieren (245). Es scheint so zu sein, daß intakte NN den Organismus vor Überempfindlichkeitsreaktionen schützen. Daher sollte man mit der Anwendung von ACTH bei Addison Kranken vorsichtig sein.

Modifizierungen des THORN-Tests :

Der von Thorn ursprünglich angegebene 4-Stunden-Test mit intramuskulärer Injektion von 25 IE ACTH, zwei-maliger Eosinophilenzählung, Bestimmung des Harnsäure-Kreatininverhältnisses und Messung der 17-Ketosteroidausscheidung im Urin wurde den klinischen Bedürfnissen angepaßt und in verschiedener Weise modifiziert.

Ein negativ ausgefallener THORN-Test (fehlender Abfall der Eosinophilen) kann, bezogen auf die Funktion der NNR, grundsätzlich zwei Ursachen haben:

1. Primäre NNR-Insuffizienz im Sinne des Morbus Addison,
2. Sekundäre NNR-Insuffizienz im Sinne einer Involution der NNR infolge einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz.

Wenn sich nicht aus dem klinischen Befund die eine oder andere Diagnose eindeutig stellen läßt, kann man mit Hilfe eines modifizierten THORN-Tests prüfen, ob noch eine funktionelle Reserve der NNR besteht.

Das Prinzip dabei ist folgendes: Man dehnt die ACTH-Zufuhr über einen längeren Zeitraum aus (8 - 48 Stunden). Wenn eine sekundäre NNR-Insuffizienz (durch fehlende ACTH-Stimulierung seitens der Hypophyse) im Sinne einer Inaktivitätsatrophie (THORN) besteht, kann die NNR nicht sofort mit einer Hormonabgabe reagieren. Sie wird sich aber unter ACTH im Laufe von 8 - 24 Stunden soweit regenerieren, daß sie allmählich wieder zu sezernieren beginnt, was dann in entsprechender Weise im Eosinophilenabfall und an der erhöhten 17-Ketosteroidausscheidung im Urin deutlich wird.

Für die Durchführung sind eine Reihe von Verfahren beschrieben worden:

THORN gibt über 48 Std. alle 6 Std. 10 mg ACTH i.m. Bei primärer NNR-Insuffizienz kommt es auch am 2. Tag nicht zu den entsprechenden Veränderungen (keine Abnahme der Eosinophilenzahl, kein Ansteigen des Harnsäure-Kreatinin-Verhältnisses, keine vermehrte

17-Ketosteroidausscheidung im Urin), die auf eine normale Hormonproduktion der NNR schließen lassen. Bei sekundärer NNR-Insuffizienz dagegen werden die genannten Veränderungen im Laufe des 2. Tages eintreten. Andere Möglichkeiten der Durchführung sind die Injektion von 40 mg Depot-ACTH (246, 247) oder die intravenöse Infusion von ACTH über 8 Stunden (248, 249).

In diesem Zusammenhange sind die Untersuchungen von HILLS von Bedeutung. Danach ist nicht nur die Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz möglich, sondern man kann sich auch Aufschluß über den Schweregrad einer bestehenden NNR-Insuffizienz verschaffen. (250) Der Autor empfiehlt die Durchführung eines Kombinationstestes: Die Patienten werden 3 Tage lang kochsalzarm ernährt bei gleichzeitigem Entzug des Cortisons. Nach 3 Tagen schließt man dann einen 8-Stunden-ACTH-Test an. Je nach Ausfall des Tests unterscheidet HILLS dabei 3 Schweregrade der NNR-Insuffizienz:

1. Totalausfall beider NNR. Bei maximaler endogener ACTH-Produktion fällt auch die Antwort auf exogen zugeführtes ACTH negativ aus.
2. Nur ein kleiner Rest funktionstüchtigen NNR-Gewebes ist erhalten geblieben. Da der NNR-Rest unter dem Anreiz der erheblichen endogenen ACTH-Produktion schon in Ruhe immer am Rande seiner Leistungsfähigkeit arbeitet, ist zwar eine Ruhekompensation gewährleistet, bei Mehrbelastung sind jedoch keine Funktionsreserven mehr verfügbar und es kommt zum Zusammenbruch des Stoffwechsels.
3. Ein größerer Teil funktionsfähigen NNR-Gewebes ist noch erhalten. In diesen Fällen ist eine der Norm gegenüber nur etwas verkleinerte funktionelle Reserve vorhanden.

Unter diesem Gesichtspunkt erscheinen auch die Beobachtungen von BAYLISS (251), SAYERS (252), SWEAT (253) und FREEMAN (254) erklärbar, nach denen Addison-Patienten mit weitgehend zerstörten NN einen teilweise normalen 17-Hydroxycorticosteroidspiegel im Blut haben. Die Steroidhormonproduktion gewährleistet also im Sinne einer *vita minima* eine Ruhekompensation, während jede zusätzliche Belastung zur NN-Krise führt.

Eigene Erfahrungen mit dem ACTH-Test nach THORN :

In 27 Fällen führten wir den 4 Stunden-ACTH-Test mit Injektion von 25 IE ACTH i.m. und stündlichen Eosinophilenzählungen durch. Zur Färbung der Eosinophilen verwandten wir die von RANDOLPH angegebene Färbelösung.

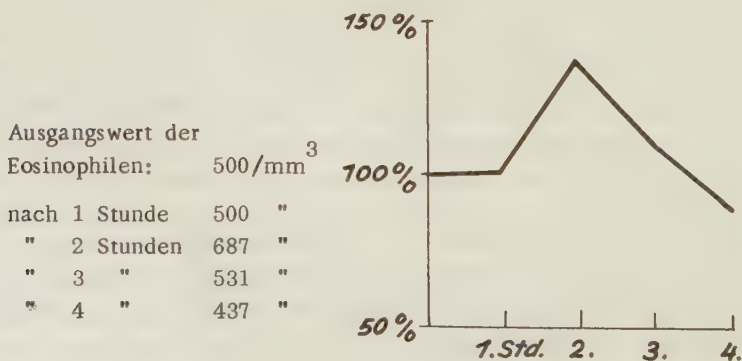
1. Fall

43 Jahre alter Patient R.F.

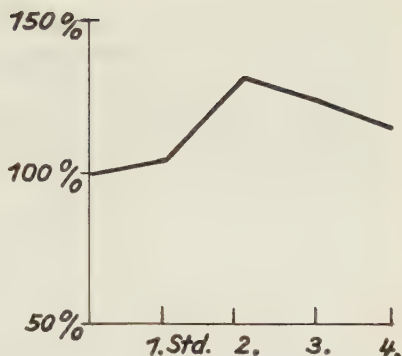
Vorgeschichte: 1944 war der Patient in russischer Kriegsgefangenschaft. Es wurde damals eine Oberlappentuberkulose mit beidseitiger Basispleuritis festgestellt. 1947 kam es zu einer Pleuritis exsudativa. Von da an bis 1953 litt er an ständig zunehmender Schwäche und Müdigkeit. Er nahm laufend an Gewicht ab und stellte eine, allmählich stärker werdende, Braunverfärbung seiner Haut fest. Zeitweilig traten krisenhafte Schmerzen um den Nabel herum und im rechten Oberbauch auf.

Seit 1953 ist der Patient wegen einer Spondylitis tuberculosa und chronischer NNR-Insuffizienz in Behandlung.

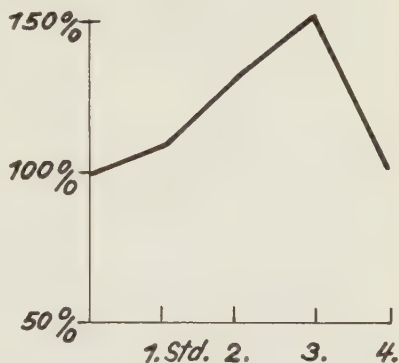
Ausschlaggebend für die Diagnose eines Morbus Addison waren außer den klinischen Erscheinungen die erniedrigte 17-Ketosteroidausscheidung im 24 Std.-Harn (5,13 mg/24 Std., nach 25 IE ACTH 7,33 mg/24 Std.) und das fehlende Absinken der Eosinophilenwerte im Blut nach ACTH in drei THORN-Tests.



Ausgangswert der Eosinophilen:	243/mm ³
nach 1 Stunde	253 "
" 2 Stunden	331 "
" 3 "	303 "
" 4 "	278 "



Ausgangswert der Eosinophilen:	218/mm ³
nach 1 Stunde	237 "
" 2 Stunden	293 "
" 3 "	331 "
" 4 "	221 "



2. Fall:

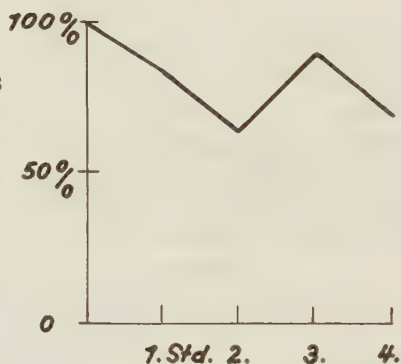
29 Jahre alte Patientin E.S.

Seit 1950 litt die Patientin unter ständig wachsender Nervosität, Kopfschmerzen, Schwitzen, Herzklopfen und Herzjagen, Ohrensausen und gelegentlichen Sehstörungen. Bei körperlichen Anstrengungen geriet sie häufig in Atemnot. Sie nahm laufend an Gewicht zu, ihr Gesicht wurde runder und voller. Es traten dann allmählich striae distensae an typischer Stelle auf. Die Regel blieb oft 3 - 4 Monate aus, die Behaarung nahm zu. Auf Grund der Symptome und der klinischen Befunde kam man zu der Diagnose eines Morbus Cushing und 1954 wurde die subtotale Resektion der linken Nebenniere durchgeführt. Darauf besserten sich die subjektiven Beschwerden und die Regel normalisierte sich. Seit 1956 verschlechterte sich der Zustand der Patientin wieder und 1957 wurde dann die rechte Nebenniere total entfernt.

Die Patientin wurde seitdem mit 1 Tablette Cortiron und 5 mg Decortin pro Tag in Kombination mit 1 mal 40 IE ACTH pro Woche eingestellt.

Der am 8.6.57 (nach der 2. Operation) durchgeführte ACTH-Test (vor Beginn der oben beschriebenen Substitutionstherapie) ergab folgendes:

Ausgangswert der Eosinophilen:	115/mm ³
nach 1 Stunde	100 "
" 2 Stunden	75 "
" 3 "	103 "
" 4 "	81 "



3. Fall: Sch.

Ein Patient nach Hypophysektomie, bei dem die Eosinophilenwerte (40, 40, 40, 40 und 21/cmm) so extrem niedrig lagen, daß sie für den ACTH-Test nicht verwertbar waren.

4. Fall:

30 Jahre alter Patient Dr. L.

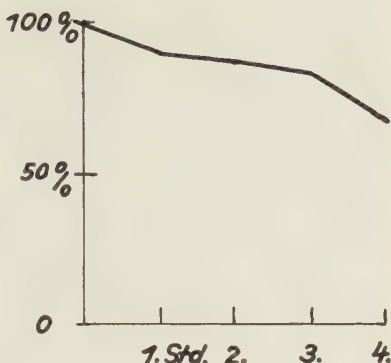
Libido und Potenz waren nach Angaben des Patienten von vornherein nicht vorhanden. Die Testes sind atrophisch, Bart und Körperbehaarung fehlen, es besteht eine mäßige bis mittelschwere Gynäkomastie. Das Längenwachstum ist normal, das Unterhautzellgewebe wirkt schwammig. Röntgenologisch ergab sich eine Mikrosella, von Seiten der anderen Drüsen bestehen keine Symptome. Die Zuckerbelastung nach Staub-Traugott ergab eine pathologische Kurve, bei der der zweite Gipfel überhöht war. Der Blutdruck war normal.

Wegen des starken Verdachtes auf eine Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens wurde der ACTH-Test durchgeführt.

Ausgangswert der
Eosinophilen:

268/mm³

nach 1 Stunde	240	"
" 2 Stunden	237	"
" 3 "	228	"
" 4 "	190	"



5. Fall:

16 Jahre alter Patient, J.W.

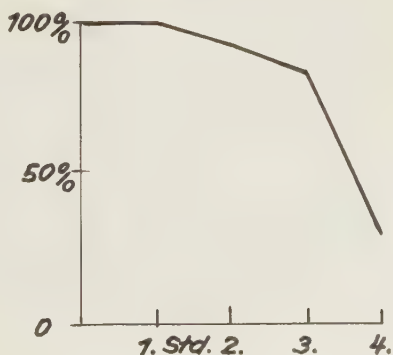
Der Patient ist seit seinem 10. Lebensjahr nicht mehr gewachsen, an subjektiven Beschwerden gibt er nur das häufige Auftreten von starken Kopfschmerzen an. Es besteht Hypogenitalismus, die Geschlechtsbehaarung fehlt vollständig. Bei einer Größe von 1,35 m wiegt der Patient 32,9 kg. Die röntgenologische Untersuchung ergab offene Epiphysenfugen am Becken, an den Hüftgelenken und an den Unterschenkeln. Die Sella war normal. Eine Zuckerbelastung nach Staub-Traugott ergab eine pathologische Kurve, bei der ein Plateau bis zu 150 Minuten bestand. Die 17-Ketosteroidausscheidung im Urin war vermindert, sie betrug in 24 Stunden 7,07 mg, ketogene Steroide 5,4 mg in 24 Std.

Aus den genannten Befunden ergab sich die Diagnose eines hypophysären Zwergwuchses, der ACTH-Test verlief normal.

Ausgangswert der
Eosinophilen:

68/mm³

nach 1 Stunde	68	"
" 2 Stunden	-	"
" 3 "	59	"
" 4 "	21	"



6. Fall:

20 Jahre alte Patientin, K.Sch.

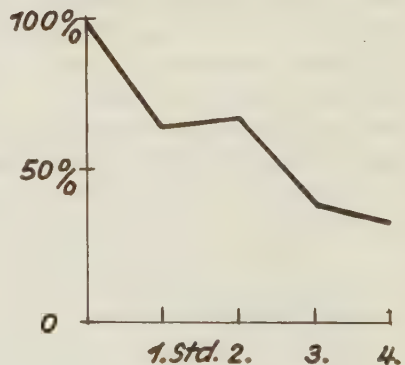
Mit 17 Jahren stellte man bei der Patientin zum ersten Mal einen zu hohen Blutdruck fest (systol. 180 mm Hg). Im letzten Jahre hat sie 10 kg an Gewicht zugenommen, sie wurde in zunehmendem Maße müder und antriebsloser und klagt über ständiges Schwitzen, Nervosität. In letzter Zeit bemerkte sie einen verstärkten Haarausfall und ein Brüchigwerden der Nägel. Abends hat sie häufiger Knöchelödeme, von Seiten des Herzens bestehen jedoch keine Symptome.

Die Periode trat mit 13 Jahren zum ersten Mal auf, war immer regelmäßig und ist seit einem Jahr schwächer geworden. Die Patientin wiegt bei einer Größe von 1,62 m 87 kg. Der Blutdruck ist mit 160/75 mm Hg erhöht. Der Radiojodtest ergab eine Schilddrüsenüberfunktion, die Gynaekologen konnten eine Uterushyperplasie feststellen. Bei der röntgenologischen Untersuchung stellten sich nach perirenaler Luftfüllung beide Nebennieren vergrößert dar, die Sella war normal groß. Die Ausscheidung der 17-Ketosteroide betrug 13,36 mg/24 Std., die der ketogenen Steroide 23,0 mg/24 Std.

Der ACTH-Test verlief bei diesem, als Morbus Cushing diagnostizierten Fall, normal.

Ausgangswert der
Eosinophilen: 109/mm³

nach 1 Stunde	71 "
" 2 Stunden	75 "
" 3 "	46 "
" 4 "	40 "



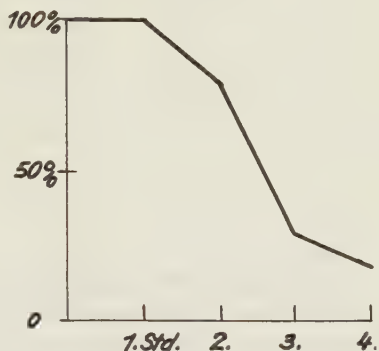
7. Fall:

47 Jahre alter Patient, W.B.

Der Patient hat seit drei Jahren ständig an Gewicht zugenommen, er klagt über Kopfschmerzen, Schwindel, Atemnot beim Treppensteigen

und abendliche Knöchelödeme. Die Libido ist fast erloschen. Bei der klinischen Untersuchung fanden sich striae distensae, ein Blutdruck von 160/90 mm Hg, eine leichte Lippencyanose und eine Ausscheidung von 6 - 13 gr Zucker pro Tag im Urin. Die Staub-Traugott'sche Zuckerbelastung ergab eine pathologische Kurve mit einer hohen Plateaubildung. Es wurde die Diagnose eines Morbus Cushing gestellt, der ACTH-Test verlief normal.

Ausgangswert der Eosinophilen:	53/mm ³
nach 1 Stunde	53 "
" 2 Stunden	43 "
" 3 "	31 "
" 4 "	21 "



8. Fall:

30 Jahre alte Patientin, M.E.

Seit 1954 (post partum) besteht bei der Patientin eine ständig zunehmende Adipositas. Die Periode ist gegen früher auffallend schwächer geworden (nur noch einen Tag, früher ab 12. Lebensjahr 31/5 - 6). Bei körperlicher Anstrengung gerät die Patientin leicht in Atemnot. Striae distensae sind deutlich sichtbar. Bei einer Größe von 1,62 m wiegt die Patientin 101 kg, der Blutdruck ist erhöht (170/120 mm Hg), es besteht eine leichte Polyglobulie, der Blutzuckerwert ist erhöht (112 - 193 mg%). Die Zuckerbelastungskurve nach Staub-Traugott verlief pathologisch (1. Gipfel 208 mg%, 2. Gipfel 240 mg%). Röntgenologisch ergab sich bei der perirenaln Luftfüllung eine vergrößerte linke Nebenniere, die Sella war normal groß.

Die Ausscheidung der 17-Ketosteroide war erhöht (13,6 mg/24 S.) die der Oxcorticoide betrug 38 mg/24 Std. Diese Werte sprachen nicht auf ACTH an. Es wurde die Diagnose eines Cushing bei Nebennierentumor gestellt. Der ACTH-Test verlief normal.

Ausgangswert der
Eosinophilen:

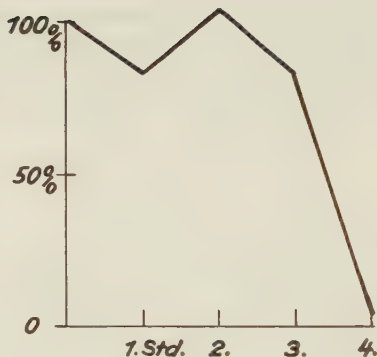
43/mm³

nach 1 Stunde 37 "

" 2 Stunden 46 "

" 3 " 37 "

" 4 " 3 "



9. Fall:

33 Jahre alter Patient, A.W.

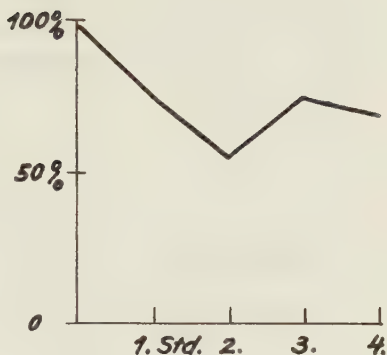
Der Patient bemerkt seit etwa drei Jahren eine ständige Gewichtszunahme, die besonders am Stamm und im Gesicht deutlich wird, in zunehmendem Maße Kopfschmerzen und Schwindelgefühl und eine Abnahme von Libido und Potenz. In letzter Zeit verspürte er Atemnot und Herzklopfen besonders nach körperlichen Anstrengungen. An typischer Stelle traten striae distensae auf. Bei einer Größe von 1,73 m wog der Patient 112 kg. Der Ruheblutdruck betrug 135/95 mm Hg, im 24 Stundenharn fanden sich 13,65 mg 17-Ketosteroide und 13,8 mg ketogene Steroide, die röntgenologische Untersuchung ergab keine Osteoporose, eine normale Sella und ein etwas links-verbreitertes Herz. Bei der perirenalnalen Luftfüllung stellte sich die linke NN vergrößert dar. Blutbild, Serumlabilitätsreaktionen und Urinbefunde waren normal.

Zwei vor der Operation durchgeführte ACTH-Tests ergaben einen pathologischen Verlauf, die Diagnose eines Morbus Cushing auf Grund einer NN-Hyperplasie konnte bei der Operation bestätigt werden, bei der die linke NN extirpiert wurde.

Ausgangswert der
Eosinophilen:

65/mm³

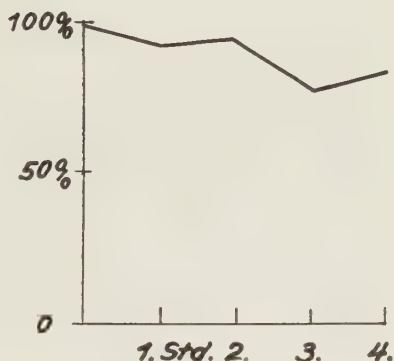
nach 1 Stunde	50 "
" 2 Stunden	37 "
" 3 "	50 "
" 4 "	46 "



Ausgangswert der
Eosinophilen:

200/mm³

nach 1 Stunde	187 "
" 2 Stunden	190 "
" 3 "	159 "
" 4 "	165 "



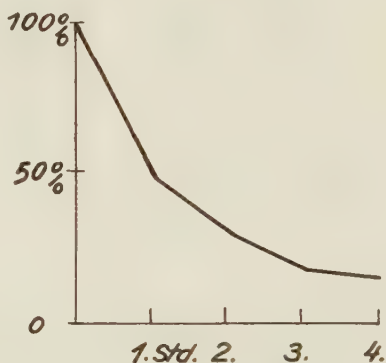
10. Fall:

36 Jahre alter Patient, L.C.

1952 kam es zu einer Thrombophlebitis am linken Bein. Seitdem bestehen venöse Durchblutungsstörungen am Unterschenkel, es entwickelte sich eine chronische Stauung am linken Unterschenkel als Folge einer Thrombosierung der Vena Saphena magna links. Arterielle Durchblutungsstörungen konnten nicht nachgewiesen werden.

In letzter Zeit hatte der Patient an Gewicht zugenommen, da außerdem eine Neigung zu erhöhtem Blutdruck besteht, und da man Polyglobulie und Striae fand, hatte man den Verdacht auf einen Morbus Cushing, der jedoch nicht bestätigt werden konnte. Der ACTH-Test verlief normal.

Ausgangswert der Eosinophilen:	200/mm ³
nach 1 Stunde	-
" 2 Stunden	96 "
" 3 "	71 "
" 4 "	25 "



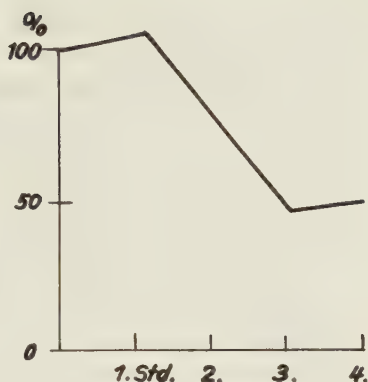
11. Fall:

36 Jahre alter Patient, F.

Seit Jahren besteht bei dem Patienten ein neurasthenischer Symptomkomplex mit Kopfschmerzen, Schwindelanfällen, Ohrensausen, Konzentrationsschwäche, Platzangst, Schlafstörungen und verminderter Potenz. Außerdem zeigt er einen auffälligen Behaarungstyp am Bauch. Da sich neurologisch keine pathologischen Befunde ergaben, wurde die Diagnose einer endokrinen Störung im Sinne einer Hyperthyreose gestellt. In diesem Sinne sprach auch der erhöhte Grundumsatz von + 19%. Der ACTH-Test verlief normal.

Ausgangswert der
Eosinophilen:

		96/mm ³
nach 1 Stunde	100	"
" 2 Stunden	78	"
" 3 "	46	"
" 4 "	50	"



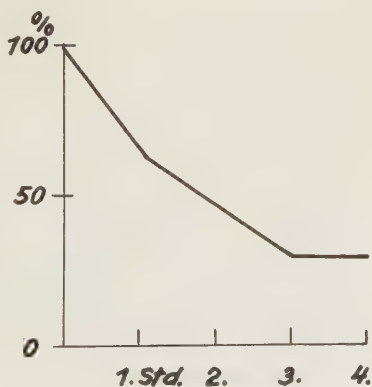
12. Fall:

33 Jahre alter Patient, G.V.

Seit dem Frühjahr 1957 leidet der Patient an anfallsweise auftretenden Kollapszuständen. Als einzigen klinischen Befund konnte man einen erniedrigten Blutdruck (100/65 mm Hg) feststellen, sowie einen leicht erhöhten Wert im Jodspeichertest. Um eine relative NNR-Insuffizienz auszuschließen, wurde der ACTH-Test durchgeführt, der normal verlief. Die Beschwerden des Patienten wurden auf eine leichte bis mittelschwere Hyperthyreose zurückgeführt.

Ausgangswert der
Eosinophilen:

		181/mm ³
nach 1 Stunde	115	"
" 2 Stunden	-	"
" 3 "	56	"
" 4 "	56	"



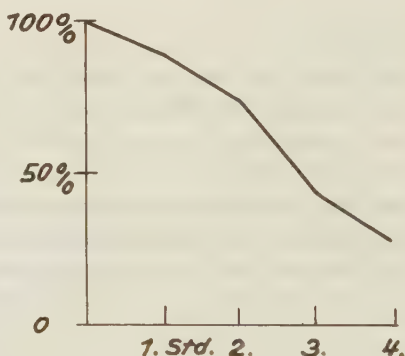
13. Fall:

29 Jahre alter Patient, O.K.

Der Patient leidet seit 1948 unter Kopfschmerzen in Form eines dumpfen Druckes, die in heißen Räumen und nach reichlichem Trinken stärker werden. Schwindelgefühl, Stiche in der Herzgegend sowie Atemnot kamen dazu. 1956 stellte der Hausarzt eine Polycytaemie fest. Jetzt finden sich keine Striae und keine Adipositas, es bestehen jedoch Schweißneigung, psychische Übererregbarkeit und Einschlafstörungen. Der Blutdruck beträgt 170/110 mm Hg, das Herz ist links verbreitert, der Patient wiegt bei einer Größe von 1,74 m 91 kg, eine Untersuchung des Grundumsatzes ergab eine Erhöhung von + 35%. Es wurde die Diagnose roter, essentieller Hochdruck bei mittelschwerer Hyperthyreose gestellt, der ACTH-Test verlief normal.

Ausgangswert der
Eosinophilen: $62/\text{mm}^3$

nach 1 Stunde	56	"
" 2 Stunden	46	"
" 3 "	28	"
" 4 "	18	"



14. Fall:

40 Jahre alter Patient, P.M.

Nach einer Verwundung 1941 mußte der linke Arm amputiert werden, es kam zu einer langwierigen Stumpfeiterung mit Nachamputation. Danach hat der Patient sich nie wieder richtig erholt. Es bestanden verminderte Leistungsfähigkeit, Müdigkeit, Schlafbedürfnis, ständige leichte Übelkeit, Schwindelgefühle mit Schweißausbrüchen, Herzklopfen und Atemnot bei Anstrengungen.

In der letzten Zeit trat eine leichte bräunliche Pigmentierung in Hautfalten, an belichteten Stellen und an der Wangenschleimhaut auf.

Der Jodspeichertest wies auf eine leichte Überfunktion der Schilddrüse hin, alle anderen Befunde waren normal. Um eine Unterfunktion der NNR auszuschließen, wurde der ACTH-Test durchgeführt, der normal verlief. Es wurde die Diagnose einer mittelschweren Hyperthyreose mit Kreislauf labilität gestellt.

Ausgangswert der
Eosinophilen:

153/mm³

nach 1 Stunde

-

" 2 Stunden

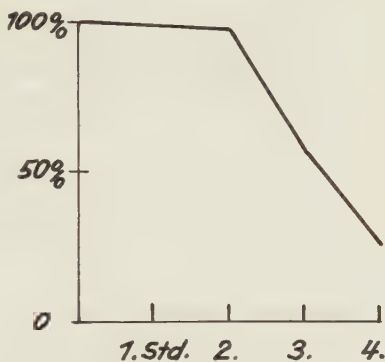
150 "

" 3 "

90 "

" 4 "

40 "



15. Fall:

21 Jahre alter Patient, H.A.

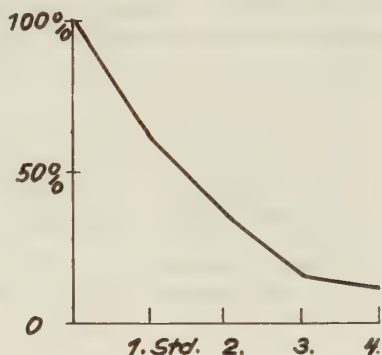
Mit 7 Jahren hatte der Patient einen Gelenkrheumatismus, in den folgenden Jahren litt er unter häufigen Mandelentzündungen bis man sich zur Tonsillennektomie entschloß. Die jetzigen Beschwerden begannen vor eineinhalb Jahren mit unklaren Symptomen. Es bestand eine Druckschmerzhaftigkeit unter beiden Rippenbögen, der Urin war dunkler gefärbt, die Temperaturen waren normal. Man dachte an eine Pleuritis sicca. In den folgenden Monaten klagte der Patient über häufigen Harnrang, Brennen beim Wasserlassen und über einen leichten Druck in der Nierengegend.

Die klinische Untersuchung ergab einen erhöhten Blutdruck (170/110 mm Hg), einen normalen Vollhard und keine pathologischen Urinbefunde, die 17-Ketosteroidausscheidung in 24 Stunden betrug 15,94 mg, die Zuckerbelastung nach Staub-Traugott zeigte einen ersten Gipfel von 130 mg% und einen zweiten von 155 mg%. Da sich der Verdacht auf einen Morbus Cushing nicht bestätigen ließ, kam man zu der Diagnose eines jugendlichen, essentiellen Hypertonus bei mittelschwerer Hyper-

thyreose, für die der leicht erhöhte Grundumsatz sprach.
Der ACTH-Test verlief normal.

Ausgangswert der
Eosinophilen: 93/mm³

nach 1 Stunde	59 "
" 2 Stunden	34 "
" 3 "	15 "
" 4 "	12 "



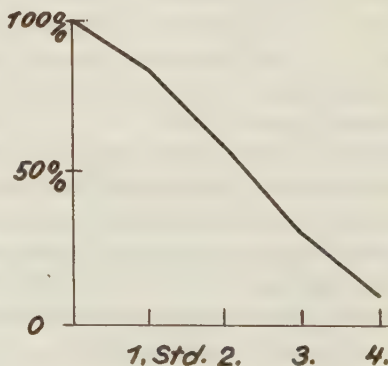
16. Fall:

21 Jahre alter Patient, G.N.

Der Patient klagt darüber, daß er seit einem Jahr etwa nach längerem Lesen einen starken Druckschmerz hinter den Augen spüre. Die augenärztliche Untersuchung ergab eine wechselnde Akkomodationsparese. Der Ruheblutdruck war annähernd normal, stieg jedoch nach Belastung auf 185/85 mm Hg an. Der Jodspeichertest ergab eine vermehrte Jodspeicherung in der Schilddrüse. Die Beschwerden des Patienten wurden auf eine mittelschwere Hyperthyreose zurückgeführt, der ACTH-Test verlief normal.

Ausgangswert der
Eosinophilen: 102/mm³

nach 1 Stunde	87 "
" 2 Stunden	62 "
" 3 "	31 "
" 4 "	12 "



17. Fall:

32 Jahre alter Patient, K.H.

Der Patient leidet seit einiger Zeit unter ständig zunehmendem Kopfschmerz, unsystematisiertem Schwindel, Ohrensausen, Herzjagen, Druck in der Herzgegend und unter Atemnot bei körperlichen Anstrengungen. Der Blutdruck ist erhöht, es besteht eine Polyglobulie. Das übrige Blutbild ist normal. Von Seiten der Niere bestehen keine Symptome.

Da der Verdacht auf einen Morbus Cushing nicht bestätigt werden konnte, kam man zu der Diagnose eines roten, essentiellen Hypertonus bei mittelschwerer Hyperthyreose, der ACTH-Test verlief normal.

Ausgangswert der
Eosinophilen:

181/mm³

nach 1 Stunde

112 "

" 2 Stunden

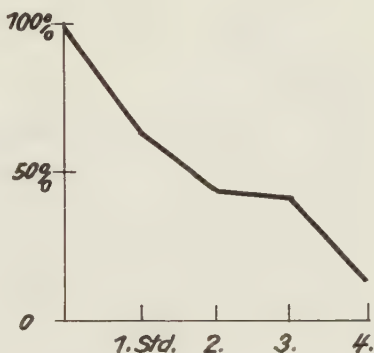
81 "

" 3 "

78 "

" 4 "

28 "



18. Fall:

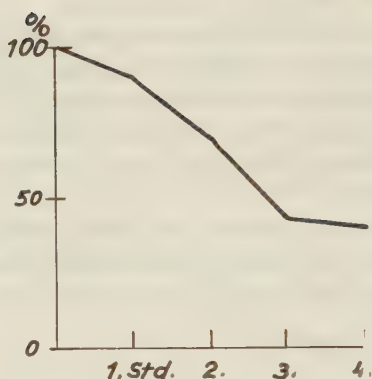
21 Jahre alter Patient, W.Sch.

Seit 1947 bemerkt der Patient, daß sich z.B. beim Mantelzuknöpfen die Hände krampfhaft schließen. Seit 2 Jahren leidet er unter allgemeiner Kraftlosigkeit, Gewichtsabnahme, Durchfällen und Nachtschweißen. Außerdem besteht eine schwere Ictiosis. Das Sprechen wird dem Patienten schwer. Schulter- u. Finger Muskulatur sind atrophisch.

Bei den Serumlabilitätsreaktionen ergab sich ein Weltmann von 3 KB, die alpha-Globuline waren vermehrt, ein Anhaltspunkt für eine Tuberkulose bestand nicht, der Grundumsatz war um + 3% erhöht. Es wurde die Diagnose einer Myotonie vom Steinert-Curschmann Typ gestellt. Der ACTH-Test verlief normal.

Ausgangswert der
Eosinophilen: 265/mm³

nach 1 Stunde	240	"
" 2 Stunden	184	"
" 3 "	115	"
" 4 "	106	"



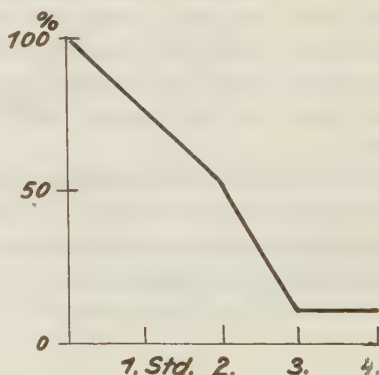
19. Fall:

65 Jahre alter Patient, A.F.

Die Beschwerden des Patienten begannen vor 2 Jahren mit Atemnot und Druckgefühl in der unteren Halsregion. Dazu kamen allmählich ziehende Schmerzen in der rechten Schulter, die in den Nacken und den Hinterkopf ausstrahlten. Infolge seiner Schmerzen konnte der Patient nicht mehr schlafen, sein Appetit ließ immer mehr nach und er hatte eine besondere Abneigung gegen Fleisch und Wurst. In einem Jahr nahm er ca. 30 Pfund an Gewicht ab. Der Tastbefund ergab einen faustgroßen, nicht schluckverschieblichen Tumor im vorderen Halsdreieck, der nicht druckempfindlich war. Röntgenologisch fanden sich Ursuren und Aufhellungen an der Clavicula. Man kam zu der Diagnose einer Struma maligna, der ACTH-Test verlief normal.

Ausgangswert der
Eosinophilen: 62/mm³

nach 1 Stunde	-	
" 2 Stunden	34	"
" 3 "	6	"
" 4 "	6	"



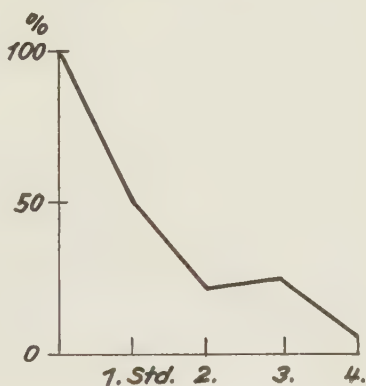
20. Fall:

49 Jahre alter Patient.

Seit 1936 besteht bei dem Patienten ein fortschreitender Morbus Bechterew. 1938 kam es zu häufig rezidivierenden Tonsillitiden und danach zu einer sekundär chronischen Polyarthrits rheumatica. Seit 1955 haben die Gelenkschmerzen wieder erheblich zugenommen und die Temperaturen waren ständig leicht erhöht. 1956 traten zum ersten Male Symptome einer Herzbeteiligung auf, und es wurde ein kombiniertes Aortenvitium mit relativer Mitralsuffizienz festgestellt. Der Patient hat einen Aszites, Anasarka und Knöchelödeme, es besteht kein Anhalt für eine bakterielle Endo- oder Myocarditis. Blutdruck: 210/50 mm Hg, die röntgenologische Untersuchung ergab typische Veränderungen an den Ileo-Sakralgelenken, sowie an der Wirbelsäule, das Herz ist deutlich aortal konfiguriert, es bestehen Zeichen einer Lungenstauung. Der ACTH-Test verlief normal.

Ausgangswert der
Eosinophilen:

		100/mm ³
nach 1 Stunde	50	"
" 2 Stunden	25	"
" 3 "	28	"
" 4 "	9	"



21. Fall:

50 Jahre alter Patient, A.L.

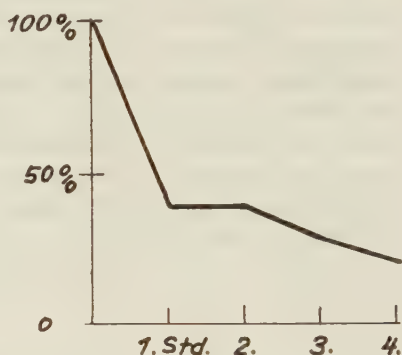
Seit seinem 20. Lebensjahr hatte der Patient häufig schwere Anginen, 1951 wurde eine Tonsillektomie durchgeführt. 1939 erlitt er ein stumpfes Schädeltrauma und 4 Monate später kam es zu epileptischen Anfällen. 1948 wurde er invalidisiert.

Seit 1946 bestehen Stenocardien, 1953 traten flüchtige Knöchelödeme und Atemnot auf. 1951 wurde eine Struma reseziert.

Seine jetzigen Beschwerden sind zahlreiche Furunkel, die seit 1954 ständig rezidivieren. Die elektrophoretische Untersuchung ergab eine erhebliche Hypo-Gamma-Globulinaemie.

Der ACTH-Test verlief normal.

Ausgangswert der Eosinophilen:	43/mm ³
nach 1 Stunde	18 "
" 2 Stunden	18 "
" 3 "	12 "
" 4 "	9 "

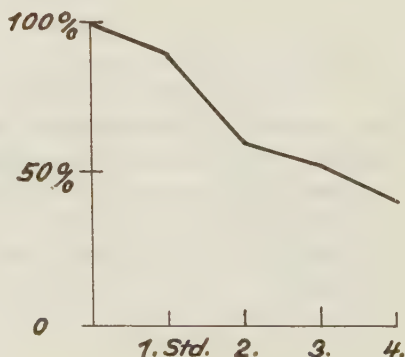


22. Fall:

43 Jahre alter Patient, H.W.

Der Patient hat seit 1939 Herzbeschwerden, 1943 traten abendliche Knöchelödeme auf und er wurde wegen seines Herzens aus der Wehrmacht entlassen. 1950 kam es zu einer Polyarthritus rheumatica acuta, besonders betroffen waren Finger-, Ellbogen- und Schultergelenke. 1952 mußte er wegen der ständig zunehmenden Atemnot invalidisiert werden. Die Untersuchung ergab ein kombiniertes Mitralvitium mit schwerster cardialer Dekompensation, eine cirrhose cardiaque und eine, wahrscheinlich noch floride, Endo- und Myocarditis. Der ACTH-Test verlief normal.

Ausgangswert der Eosinophilen:	1565/mm ³
nach 1 Stunde	1400 "
" 2 Stunden	987 "
" 3 "	840 "
" 4 "	690 "



23. Fall:

60 Jahre alter Patient, P.A.

Der Patient leidet seit 40 Jahren unter Magenbeschwerden, 1939 wurde die Diagnose eines Ulcus ventriculi gestellt und die Operation nach BILLROTH II durchgeführt. Trotzdem blieben Völlegefühl nach den Mahlzeiten, Druck im Oberbauch und Obstipationen. Seit 1949 klagt er über Stenocardien, Anfälle von Angina pectoris und Atemnot nach körperlichen Belastungen. In den letzten Monaten nahm er 2 kg Gewicht ab. Der Tastbefund ergab eine vergrößerte axilläre Lymphdrüse links, bei einer Magenbreipassage fand sich eine Zähnelung an der kleinen Kurvatur, so daß der Verdacht auf eine neoplastische Entartung des Magenstumpfes besteht. Das Blutbild zeigte eine normochrome Anaemie, das Weltmann-Koagulationsband war verkürzt, die alpha-2-Globuline vermehrt. Blutdruck 155/75 mm Hg.

Zusammengefaßt handelt es sich bei dem Patienten um einen Zustand nach BILLROTH II mit Stumpfgastitis und Verdacht auf eine maligne Entartung an der kleinen Kurvatur, um eine Coronarinsuffizienz bei Atherosklerose ohne cardiale Dekompensation und um einen leichten Leberparenchymschaden. Der ACTH-Test verlief normal.

Ausgangswert der
Eosinophilen:

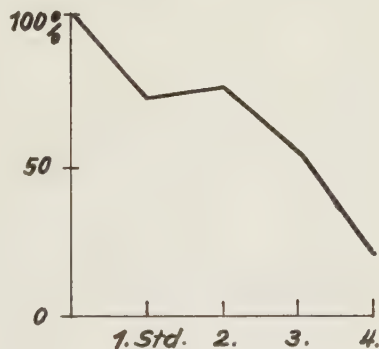
243/mm³

nach 1 Stunde 178 "

" 2 Stunden 181 "

" 3 " 137 "

" 4 " 56 "

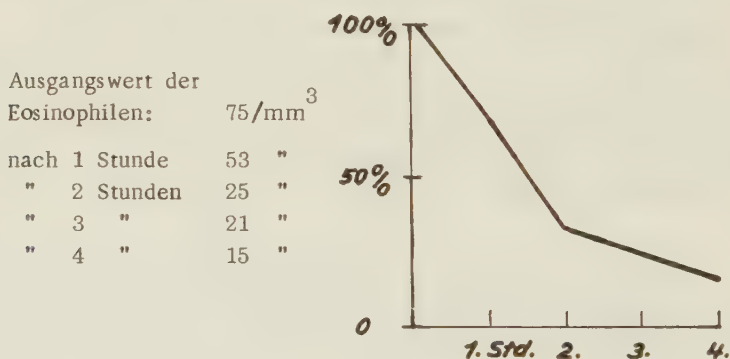


24. Fall:

51 Jahre alter Patient, F.S.

Vor einem Jahr begannen bei dem Patienten die Unterlider beider Augen vorzuquellen, allmählich traten die Augen immer stärker her-

vor. Die Progredienz des Prozesses wurde seither nur von geringen Remissionen unterbrochen. Die subjektiven Beschwerden, die der Patient schildert, sind Müdigkeit, Kopfschmerzen (besonders in der Parietalgegend links), Sehen von Doppelbildern, Schweißneigung und vermehrter Durst. Für ein zerebrales Geschehen liegen jedoch keinerlei neurologische Befunde vor. Dagegen ergab die röntgenologische Untersuchung nach Ventrikelluftfüllung eine Hochdrängung des 3. Ventrikels. Zellen im Liquor 18/3. Blutdruck 150/70 mm Hg, Grundumsatz um + 27% erhöht. Auf Grund der beschriebenen Symptome und Untersuchungsergebnisse wurde die Diagnose eines malignen Exophthalmus gestellt. Der ACTH-Test verlief normal.



Zur Beurteilung der von uns durchgeführten ACTH-Tests:

1. In einem Fall von Morbus Addison, bei dem die Diagnose als absolut gesichert angesehen werden darf, verlief der ACTH-Test, entsprechend dem klinischen Bilde, pathologisch.
2. In keinem Fall, bei dem man nach dem klinischen Bild auf eine normale Nebennierenrindenfunktion schließen konnte, wurde ein pathologischer Ausfall des ACTH-Tests beobachtet.

3. Bei Morbus Cushing wären theoretisch niedrige Ausgangswerte der Eosinophilen zu erwarten. Die Befunde dazu sind jedoch uneinheitlich, eine Kurve verlief pathologisch.
4. Ein hypophysektomierter Patient zeigte wider Erwarten niedrige Ausgangswerte der Eosinophilen.
5. Das Verhalten der Eosinophilen im ACTH-Test bei Nebennierenrinden-Insuffizienz ist auf Grund unserer Arbeit nicht zu beurteilen.

Der Adrenalin-Test auf die Unversehrtheit des Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Systems :

Man hat versucht, Adrenalin an Stelle von ACTH zur Testung des Funktionszustandes der NNR zu verwenden. Erstens ist Adrenalin billiger als ACTH und zweitens hoffte man, mit dem Adrenalin einen größeren Funktionskreis als mit ACTH erfassen zu können, nämlich die NNR und den Hypophysenvorderlappen.

Prinzip :

Nach THORN wird der intakte Hypophysenvorderlappen (HVL) durch Gabe von 0,2 mg Adrenalin angeregt, genügend ACTH abzugeben, daß eine normal funktionierende NNR zu einer gesteigerten Steroidhormonabgabe veranlasst wird.

Es kommt dann durch die NNR-Hormone im Blut zu einem Abfall der zirkulierenden eosinophilen Granulozyten, der seinen Tiefpunkt nach etwa 4 Stunden erreicht. Diese Veränderung wird nicht eintreten, wenn HVL oder NNR nicht intakt sind (255, 256).

Verfahren :

Nach Blutentnahme wie beim ACTH-Test zur Bestimmung des Ausgangswertes der Eosinophilen werden 0,3 ccm einer Adrenalin-Hydrochlorid-Lösung 1 : 1000 subcutan injiziert. THORN empfiehlt, diese Dosis keinesfalls zu überschreiten, da es sonst bei Addison-Kranken zu unerwünschten Nebenreaktionen kommen kann.

Das weitere Verfahren ist genau das gleiche wie beim ACTH-Test.

Während GREUEL (256) angibt, daß er mit Adrenalin zuverlässigere Resultate als mit ACTH erzielt, wird die Brauchbarkeit des Adrenalin-Tests von vielen Autoren in Frage gestellt.

In den vergleichenden Untersuchungen von LOHMEYER und HÜSSELMANN (209) wurden an 151 Patienten 114 mal der Adrenalintest, 81 mal der ACTH-Test und 39 mal beide Tests durchgeführt. Dabei zeigte sich der Adrenalintest dem ACTH-Test an Zuverlässigkeit weit unterlegen.

FÜLLERS und HENKE erkennen dem Adrenalin-Test nur einen orientierenden Wert zu und fordern für den eigentlichen Test die Verwendung von ACTH (214). Es wurden starke Schwankungen des Testausfalles beobachtet, der einerseits bei Addison-Patienten positiv ausfiel und andererseits bei Gesunden keinen Eosinophilenabfall zeigte (257, 258).

MEYER und WOLFSON konnten keinen Anstieg von NNR-Hormonen im Blut von Gesunden auf Adrenalin nachweisen (259, 260).

HENI und KRAUS sehen in der Gefäßreaktion auf Gabe von Adrenalin und der dadurch bedingten Verteilungsänderung der Blutzellen die Ursache für den Eosinophilenabfall auf Adrenalin. Nach ihrer Meinung bedeutet ein Fehlen des Abfalles eine pathologische Reaktion des Gefäßapparates (212).

Der Robinson-Power-Kepler-Test :

Prinzip :

Der Addison-Kranke ist nicht in der Lage, vermehrt zugeführte Flüssigkeitsmengen rasch genug wieder auszuschcheiden. Die möglichen Ursachen für das Zustandekommen dieses Defektes wurden auf S. 38 besprochen.

Verfahren:

So wie ursprünglich beschrieben, wird der R.P.K.-Versuch in folgender Weise durchgeführt (261): Der Patient wird drei Tage lang vor dem Versuch kochsalzarm ernährt. Am Vorabend darf ab 18 Uhr nichts mehr getrunken werden. Um 22 Uhr soll der Patient Harn lassen, die Probe kann weggeschüttet werden. Dann wird aller zwischen 22 und 7 Uhr gelassener Urin gesammelt und die Menge bestimmt. Um

7 Uhr trinkt der Patient so rasch als möglich 20 ccm Wasser/kg Körpergewicht. Um 8, 9, 10 und 11 Uhr wird Urin gelassen und die Menge bestimmt.

Ergebnis :

Für das Vorliegen einer Nebennierenrinden-Insuff. spricht, wenn keine der stündlichen Harnmengen die gesamte Nachtmenge übersteigt. Bei der Bewertung des Ergebnisses muß allerdings daran gedacht werden, daß auch eine Reihe anderer Krankheiten mit gestörter Wasserausscheidung einhergehen können (z.B. Oligurie bei Nephritiden). Daher ist der positive Ausfall des Tests nicht beweisend für eine NNR-Insuffizienz.

Um die gestörte Wasserausscheidung beim Addison von einer Diuresestörung anderer Genese unterscheiden zu können, geben LEVY und Mitarbeiter ein Verfahren an, bei dem sie sich die drei, bei Addison besonders charakteristischen Anomalien, verminderte Harnstoffausscheidung, vermehrte Chloridausscheidung und verringerte Wasserdurese zunutze machen.

In den nach Verfahren 1 gesammelten Urinproben werden die Urinkonzentrationen von Harnstoff und Chlorid bestimmt. Die gleichen Bestimmungen werden im Plasma durchgeführt. Die gefundenen Größen werden dann in eine Formel eingesetzt:

$$A = \frac{\text{Urin-Harnstoff-Stickstoff mg\% im Nachturin}}{\text{nüchtern Harnstoff-Stickstoff mg\% im Plasma}} \times \frac{\text{nüchtern Plasma-Chlorid m.equ./l}}{\text{Urin-Chlorid m.equ./l im Nachturin}} \times \frac{\text{Volumen der größten stdl. Menge in ccm am Tag}}{\text{Volumen des Nachturins in ccm}}$$

Ein Addison ist unwahrscheinlich, wenn der Wert von A größer ist als 30, ist A kleiner als 25, und konnte eine Nephritis ausgeschlossen werden, so kann ein Morbus Addison angenommen werden. Bei Anwendung dieser Methode beobachteten die Verfasser in 74 Fällen nur 9 falsche negative Resultate (261). MEISSNER berichtet über besonders gute Erfahrungen mit dem R.P.K.-Test zur Prüfung der NNR-Funktion bei chirurgischen Erkrankungen (262).

In Abwandlung der bisher beschriebenen Methoden zur Durchführung des Wasser-Diurese-Tests läßt OLESKY (263) morgens nüchtern (seit dem Vorabend keine Flüssigkeit mehr) in 20 Minuten einen Liter Wasser trinken. Anschließend bestimmt er zweieinhalb Stunden lang alle 20 Minuten die ausgeschiedene Urinmenge. Am zweiten Tag geht er in der selben Weise vor, nur gibt er diesmal vorher 50 - 75 mg Cortison. Liegt eine NNR-Insuffizienz vor, so betragen die Urinmengen am ersten Tag 2 - 3 ccm/Min. und normalisieren sich am zweiten Versuchstag unter Cortison.

Belastungsproben auf den Funktionszustand der Nebennierenrinde :

Im Gegensatz zu den bisher besprochenen Funktionsproben, die sich nur auf die Hormonproduktion der NNR bezogen, stellen die Belastungsproben Provokationen von typischen NNR-Insuffizienzsymptomen dar.

Bereits bestehende, aber nur schwach ausgebildete Störungen im Organismus, bedingt durch eine Minderleistung der NNR, werden auf diese Weise klinisch sichtbar gemacht.

Die Belastungsproben sind nicht ungefährlich, da man durch sie eine Krise auslösen kann. Daher empfiehlt THORN ihre Anwendung erst nach pathologischem Ausfall der Funktionsproben und nur unter ständiger Kontrolle.

Man unterscheidet zwei Arten von Belastungsproben: Die eine Gruppe bezieht sich auf den Blutzuckerspiegel des Addison-Kranken, während man bei der zweiten das Elektrolyt-Defizit verschärft.

Zur induzierten Hypoglykämie:

Die folgenden Belastungsproben beruhen auf der verminderten Glykogensynthese und auf dem Fehlen des Anti-Insulin-Effektes der NNR-Hormone bei Morbus Addison. (264, 265)

1. 24-stündiges Fasten:

Im Gegensatz zu Menschen mit normal funktionierenden NNR zeigen Addison-Patienten bei längerem Fasten gewöhnlich einen gleichmäßi-

gen Abfall der Blutzuckerwerte, der noch vor Ablauf von 24 Stunden zu einer schweren hypoglykaemischen Krise führen kann.

In diesem Zusammenhange ist es von Bedeutung, daß Addison-Patienten meist empfindlicher gegen erniedrigte Blutzuckerwerte sind als Gesunde (S.58).

2. Der Insulin-Toleranz-Test:

Adrenalektomierte Tiere und Addison-Patienten sind hochempfindlich gegen kleinste Dosen Insulin und reagieren leicht mit hypoglykaemischen Zuständen.

Es sind daher verschiedene Insulin-Toleranz-Tests beschrieben worden, deren Anwendung man aber im allgemeinen wegen der Gefährlichkeit scheut. Wenn 3 mal täglich 10 E Insulin toleriert werden, kann eine Addison'sche Erkrankung mit Sicherheit ausgeschlossen werden (266). THORN empfiehlt in solchen Fällen niemals Protamin-Insulin anzuwenden, und nach Beendigung des Tests die Patienten noch einige Stunden lang unter Kontrolle zu behalten.

Einen modifizierten Insulin-Toleranz-Test zur Feststellung einer latenten NNR-Insuffizienz haben BÜCHSEL und seine Mitarbeiter ausgearbeitet (267). Morgens werden Nüchternblutzucker und Ruheblutdruck bestimmt. Dann muß der Patient ca. eine halbe Stunde lang körperliche Arbeit am Fahrradergometer leisten. Sofort danach werden Blutzucker und Blutdruck im Liegen gemessen und 1 E Alt-Insulin pro kg Körpergewicht injiziert. In den nächsten 2 1/2 Stunden werden dann laufend alle halbe Stunde Blutzucker und Blutdruck bestimmt. Bei latenter NNR-Insuffizienz sinkt der Blutdruck nach Belastung ab, der Blutzuckeranstieg ist gering und eine Gegenregulation gegen das Insulin fehlt.

3. Intravenöse Glucosebelastung:

Patienten mit einer NNR-Insuffizienz entwickeln auf eine i.v. Glucosebelastung häufig nach 1 - 2 Stunden eine Hypoglykämie.

THORN läßt den Test in folgender Weise durchführen (268): Innerhalb von 30 Minuten werden dem Patienten 0,5 g Glucose/kg Körpergewicht als 20%ige Lösung in aqua dest. infundiert. Nach der Infusion werden drei Stunden lang alle 30 Minuten Bestimmungen des Blutzuckers durchgeführt, der Urin wird stündlich auf Zuckerausscheidung untersucht. Eine Hypoglykämie tritt häufig erst nach Ablauf der

drei Stunden ein und ist dann charakteristisch für den M. Addison. Es sind jedoch auch schon Fälle von Addison beschrieben worden, bei denen die Hypoglykämie ausblieb.

THORN warnt gerade vor der Durchführung dieses Tests. Er sah nach solchen Glucosebelastungen sowohl bei behandelten als auch bei unbehandelten Addison-Fällen das Auftreten von schweren lebensbedrohenden Zuständen (auch erst nach 12 - 24 Std. post inj.) mit hohem Fieber, Pulsbeschleunigung, Kopfschmerz, Unbehagen, Übelkeit, Erbrechen und Koma. Es handelt sich dabei nach THORN nicht um pyrogene Reaktionen auf Verunreinigungen in der Glucose, sondern um einen ähnlichen Zustand, wie ihn die sogenannte Wasserintoxikation darstellt. Glucosezufuhr in dieser Situation ist kontraindiziert, Eiweiß intravenös (Humanplasma) oder NNR-Extrakt können lebensrettend sein.

Zur Verschärfung des Elektrolyt-Defizits als Belastungsprobe auf den Funktionszustand der Nebennierenrinde:

Der Cutler-Power-Wilder-Versuch :

Das Prinzip dieses Versuches besteht darin, daß man das Na-Defizit des Addison-Kranken verstärkt durch verminderte Na-Zufuhr, durch vermehrte K- und Flüssigkeitszufuhr.

Zur Durchführung :

Der Patient wird auf eine Diät gesetzt, die 1,5 g Kochsalz oder weniger und mindestens 4 g Kalium enthält. Am ersten Tag wird ein cem 10%iges K-Zitrat/kg Körpergewicht zusätzlich gegeben. Vor Beginn des Versuches wurden das Gewicht des Patienten, Ruheblutdruck, Serum-Na, Serum-Cl, Kohlensäurebindungsvermögen und Hämatokrit bestimmt.

Am ersten Tag des Versuches gibt man 40 cem Flüssigkeit pro kg Körpergewicht, am zweiten Tag das gleiche. Am dritten Tag bekommt der Patient vor 11 Uhr 20 cem Flüssigkeit pro kg Körpergewicht. Die wichtigsten Urinproben werden am dritten Tag morgens von 7 - 11 Uhr abgenommen; Na- und Cl-Ausscheidung werden bestimmt. Während des ganzen Versuches werden Körpergewicht, Blutdruck, Serum-Na und Serum-Cl, Kohlensäurebindungsvermögen und Hämatokrit kontrolliert.

Zum Ergebnis :

Wenn in den Urinproben des dritten Versuchstages die Konzentration für Na unter 100 mg% und für Cl unter 150 mg% liegt, kann eine Addison'sche Erkrankung ausgeschlossen werden. (269)

Auch dieser Versuch ist nicht ungefährlich, er sollte daher nur unter ständiger Kontrolle durchgeführt werden. Bei plötzlichem Blutdruckabfall oder wenn eine Dehydrierung deutlich wird, muß der Versuch abgebrochen werden, der Patient bekommt Kochsalz intravenös und NNR-Extrakt.

Einen genauen Diätplan für diesen Versuch gibt THORN (270) an. In diesem Zusammenhang sind die Untersuchungen von PFEFFER interessant. Er erniedrigte künstlich durch eine Kationenaustauscher-Diät den Na-K-Quotienten im Blut von Versuchspersonen. Darauf konnte er eine Aktivierung der NNR feststellen und schließlich kam es zu einem bedrohlichen Na-Mangel-Syndrom und zur akuten NNR-Erschöpfung (271).

Thymusmitosenhemmung als quantitativer Nachweis der Nebennierenrinden-Aktivierung im Tierexperiment :

Nach unspezifischer Belastung kommt es infolge einer Stimulierung des Hypophysen-NNR-Systemes zu einer Hemmung der Zellteilungsfähigkeit des Thymus, die als quantitativer Nachweis im Tierexperiment einer NNR-Aktivierung verwendet werden kann (272).

ZUR DIFFERENTIALDIAGNOSE BEI MORBUS ADDISON :

Während das vollausgeprägte Krankheitsbild des Addison mit allen charakteristischen Symptomen fast immer leicht erkennbar ist, kann eine NNR-Insuffizienz leichterer Art ohne vollständige Symptomatologie differentialdiagnostische Schwierigkeiten bieten.

In erster Linie können die Symptome des Sprue-Syndroms mit denen einer leichteren NNR-Insuffizienz verwechselt werden: Gewichtsverlust, Müdigkeit, Hypotonie und Diarrhoen sowie mangelhafte Pubes- und Axillarbehaarung und Hyperpigmentierung können vorhanden sein. Die Durchfälle unterscheiden sich allerdings von denen bei Addison.

Sie sind voluminöser, graugelb, stinkend und breiig und zeigen Fettglanz.

Das Kolorit der Sprue-Hyperpigmentierung ist mehr schmutzig-grau statt braun und läßt meist Mundschleimhaut und Handlinien frei, um sich dafür mehr an Stirne und Mund zu lokalisieren.

Die Anaemie ist bei der Sprue ausgeprägter als beim Addison, und schließlich kommt es noch als Zeichen der Osteomalacie bei Sprue zu Skelettschmerzen und als Ausdruck einer Tetanie zum positiven Chvostek' und Trousseau'schen Zeichen.

Die Beurteilung der Laboruntersuchungen wird bei der Sprue besonders darum erschwert, weil bei dieser Krankheit fast immer eine funktionelle NNR-Insuffizienz besteht, die vor allem in einer Erniedrigung der Urinsteroide zum Ausdruck kommt. Es besteht jedoch im allgemeinen keine Beeinträchtigung der Funktionsreserven der NNR, so daß die Eosinophilen im ACTH-Test einen normalen Abfall zeigen. Auch im Mineralhaushalt und Kohlenhydratstoffwechsel treten meist keine Störungen auf. Nur die Blutzuckerkurve bei peroraler Glucosebelastung zeigt einen flachen Verlauf, was aber mit einer verminderten Resorption der Glucose im Darm zu erklären ist, da der intravenöse Glucosetoleranztest keinen pathologischen Verlauf zeigt.

Ein anderes Krankheitsbild, das leicht zu Verwechslung mit einem Addison führen kann, ist die chronische interstitielle Nephritis. Dabei kommt es, ebenso wie beim Addison, zu hochgradigem Natrium- und evtl. auch Chlorverlust. Bei dieser Erkrankung sind die Tubuli der Niere geschädigt, so daß sie dann auch nicht mehr auf Aldosteron ansprechen können, und so kommt es zu den hochgradigen Salzverlusten.

Je nach dem Verhalten der Elektrolyte spricht man auch von renaler Acidose, vom Lightwood-Albright-Syndrom, vom diabetes salinus oder von der salt-losing nephritis.

Klinisch bietet die Nierenerkrankung Gewichtsabnahme, niedrigen Blutdruck, Appetitlosigkeit und Anaemie. Da die Nieren auch vermehrt Kalzium und Kalium verlieren, kann es zu renaler Osteomalacie und zu Lähmungen kommen.

Hyperpigmentierungen, die denjenigen bei Addison sehr ähnlich sein können, werden häufig auch bei der Nierenerkrankung gefunden.

Wichtige Unterscheidungsmöglichkeiten ergeben sich schließlich vor allem durch die Laboratoriumsuntersuchungen. Während die Nierenerkrankung durch die niedrigen Kalium-Werte im Serum gekennzeichnet ist, liegen diese beim Addison meist über der Norm. Entscheidend für die Klärung der Diagnose ist schließlich der Ausfall des ACTH-Tests mit Bestimmung des Eosinophilenabfalles und der Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Urin.

Die Asthenie als Begleitsymptom des Addison läßt sich von den Asthenieformen anderer Genese vor allem durch den Ausfall des ACTH-Tests abgrenzen (Neurasthenie, Anorexia nervosa).

Manchmal kann die Unterscheidung zwischen primärer NNR-Insuffizienz und sekundärer NNR-Insuff. bei Morbus Simmonds Schwierigkeiten bereiten. Äußerlich ist der Simmonds-Kranke blaß, während der Addison-Patient hyperpigmentiert ist. Außer der NNR-Insuffizienz besteht beim Simmonds häufig gleichzeitig noch eine Schilddrüsenunterfunktion. Entscheidend für die sekundäre NNR-Insuffizienz bei primärer Hypophysenunterfunktion ist vor allem der normale Ausfall des an drei Tagen wiederholten intravenösen ACTH-Tests (S. 82).

Hypoglykämische Zustände kommen außer beim Addison bei Hypophyseninsuffizienz und bei Hyperinsulinismus vor. Im Kindesalter muß man bei Hypoglykaemie noch besonders an die Glykogenspeicherkrankheit und an die sogenannte Spontanhypoglykaemie denken.

Bei der Myasthenia gravis kann es ähnlich wie beim Addison zu Adynamie, Paresen und Paralysen kommen. Bei der Myasthenie gehen diese Erscheinungen jedoch auf Prostigmin und Tensilon sofort zurück.

Die thyreotoxische Myopathie kann in ihren Symptomen, besonders bei der apathischen Form der Krankheit (Praecoma), an einen Addison erinnern, vor allem weil die Patienten dabei häufig Hyperpigmentationen zeigen.

Der Hyperparathyreoidismus hat Müdigkeit und Tonusverlust mit dem Addison gemeinsam.

Schwere chronische Infektionskrankheiten können zu ähnlichen organischen Ermüdungserscheinungen führen, wie sie beim Addison vorkommen (z.B. Tuberkulose, 199). Laboratoriumsbefunde und klinischer Verlauf führen hier zur Klärung der Diagnose.

Schilderung des klinischen Bildes einer akuten Nebennierenrinden - Insuffizienz (Addison - Krise)

Die Addison-Krise stellt ein eindrucksvolles, dramatisch verlaufendes Krankheitsgeschehen dar.

Unruhe und erhöhte Reizbarkeit des Patienten sind häufig die ersten Anzeichen, allmählich kommt es dann in zunehmendem Maße zur Apathie, die schließlich in Koma und Kollaps übergeht. Auffallend sind die extreme Schwäche, und die kraftlose Stimme des Patienten, die zum Versagen neigt. Die trockene Zunge und die in Falten abhebbare Haut sind Ausdruck der Exiccose, durch welche auch die Hyperpigmentierung deutlicher in Erscheinung treten kann.

Der Blutdruck ist systolisch stark erniedrigt, diastolisch häufig kaum noch meßbar. Infolge der Kreislaufinsuffizienz wird die Haut blaß-cyanotisch, meist ist sie kühl, Hyperpyrexie ist ein prognostisch ungünstiges Zeichen.

Gastrointestinale Störungen im Sinne von Nausea, Erbrechen, Diarrhoen und starken Abdominalschmerzen mit Abwehrspannung stehen häufig im Vordergrund. Der durch das Erbrechen bedingte Kochsalzverlust bedeutet im circulus vitiosus wieder eine Verschlimmerung des Zustandes. Niereninsuffizienz infolge des Kreislaufversagens führt zu einer Rest-N-Erhöhung.

Exsiccose und Hypoglykaemie können zu Krämpfen führen. In manchen Fällen kommt es zur reflektorischen Pupillenstarre, der Babinski'sche Reflex kann doppelseitig positiv werden.

Der letale Ausgang ist sicher, wenn nicht mit einer massiven Substitutionsbehandlung begonnen wird.

Im Blut finden sich während der Addison-Krise folgende Werte erniedrigt: Blutzucker, Alkalireserve, Kochsalz, Natrium und Chlor, erhöht sind die Werte für Kalium, Rest-N und Gesamtcholesteringehalt.

Die 17-Ketosteroide und die Corticosteron ähnlichen Substanzen im Urin sind in der Krise vermindert.

Das EEG zeigt besonders im Frontalgebiet Wellen mit langsamem Alpha-Wellen-Rhythmus von 7 - 8 Wellen/sek. Die Beta-Wellen sind vermindert und können ganz fehlen.

Im akuten Stadium einer Nebennierenrinden-Insuffizienz besteht meist, auch ohne Nierenbeteiligung, eine Druckempfindlichkeit im Rippenwirbelwinkel: Das Rogoff'sche Zeichen (273).

Zur Differentialdiagnose bei der akuten Nebennierenrinden - Insuffizienz

Bei Vorhandensein der oben beschriebenen Störungen und der Leitsymptome Schwäche, Hypotonie, gastro-intestinale Störungen, komatöser Zustand muß die akute Nebennierenrindeninsuffizienz von folgenden Krankheitsbildern differentialdiagnostisch abgegrenzt werden:

1. Komatöse Zustände:

Komata, die durch Stoffwechselstörungen und endogene Intoxikationen bedingt sind:

- a.) Koma hypoglykaemicum (rasche Besserung des Zustandes durch Zufuhr von Traubenzucker, die Serumelektrolyte sind nicht erniedrigt, die 17-Ketosteroidausscheidung im Urin ist normal.)
- b.) Koma diabeticum (Hypotonische Bulbi, Kußmaul'sche Atmung, Hypokaliämie, Azetongeruch, Glucosurie).
- c.) Koma uraemicum (urinöser Geruch der Expirationsluft, erhöhter Blutdruck, Augenhintergrundveränderungen im Sinne eines Fundus hypertonicus II/III, Albuminurie).
- d.) Koma hepaticum (Icterus, Lebervergrößerung, Bilirubinurie).
- e.) Koma basedowicum (Tachycardie, Struma, Glanzauge, Grundumsatz und Radiojodtest in der Anamnese).

Komata, die durch exogene Intoxikationen hervorgerufen werden:

- a.) Schlafmittelvergiftungen mit Barbituraten (Reflexe sind erloschen, evtl. ist der chemische Nachweis des Schlafmittels möglich).
- b) Kohlenoxydvergiftung (Spektroskopischer und chemischer CO-Nachweis im Blut).

c.) Opium- oder Morphinumvergiftungen (Enge Pupillen, manchmal findet man Nadeleinstichstellen).

d.) Alkoholintoxikationen (Anamnese).

Komata, die durch Prozesse im Gehirn bedingt sind:

a.) Apoplexie (neurologische Ausfälle, Anamnese).

b.) Meningeales Koma (Nackensteifigkeit, pathologischer Liquorbefund).

c.) Intrazerebrale Prozesse (Abszesse, Tumoren, Sinusthrombosen, Encephalitiden).

2. Akute abdominelle Erkrankungen:

a.) Magen- oder Darmperforationen (Anamnese, Stuhlbefund).

b.) Akute Pankreasnekrose (erhöhte Diastasewerte in Serum und Urin).

3. Herzinfarkt:

Die zusammenschnürenden Schmerzen mit Todesangst sind charakterisierend, EKG.

4. Extrauterin gravidität:

Anamnese !

Zur Einteilung der Nebennierenrinden-Insuffizienz

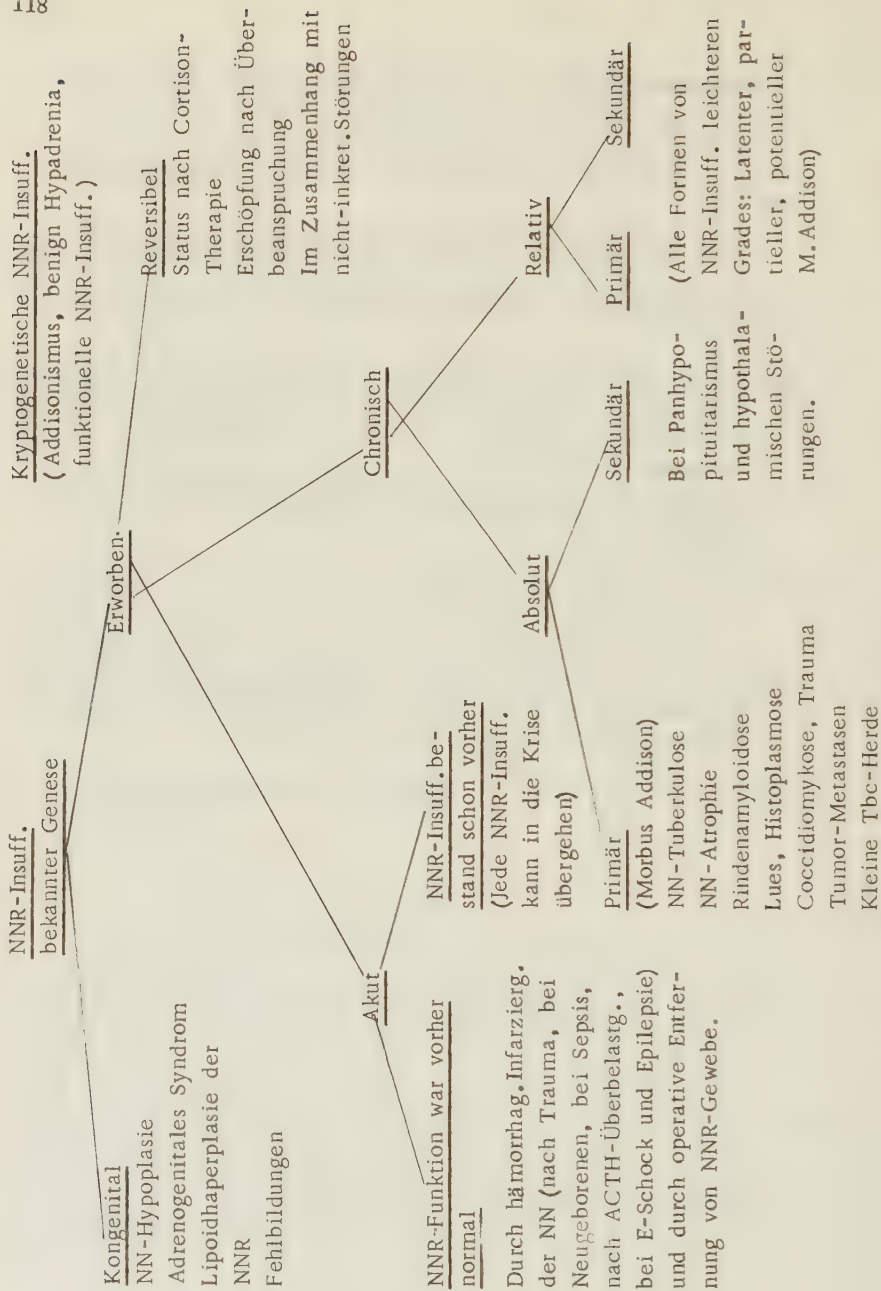
Die Einteilung der Nebennierenrinden-Insuffizienzen soll unter Berücksichtigung ihrer Ätiologie und ihres klinischen Verlaufes vorgenommen werden.

Unter diesen Gesichtspunkten lassen sich grundsätzlich folgende Formen unterscheiden:

1. Die Ursache einer NNR-Insuff. kann bekannt oder unbekannt (kryptogenetisch) sein.

2. Eine NNR-Insuffizienz bekannter Genese kann angeboren oder erworben sein.
3. Eine erworbene NNR-Insuff. kann reversibel oder irreversibel sein.
4. Eine irreversible NNR-Insuff. kann akut oder chronisch verlaufen.
5. Eine chronisch verlaufende NNR-Insuff. kann absolut sein oder relativ.
6. Sowohl die absolute als auch die relative, chronisch verlaufende NNR-Insuff. kann primär oder sekundär entstanden sein (primär im Sinne einer direkten Zerstörung von NNR-Gewebe, sekundär im Sinne einer verminderten oder fehlenden Stimulierung der NNR bei Hypophyseninsuffizienz oder einer hypothalamischen Störung).
7. Die akute NNR-Insuff. kann sich aus einer bereits bestehenden, leichteren Form einer NNR-Insuff. entwickeln, oder sie kann einen Menschen treffen, dessen NNR-System vorher völlig intakt war, und bei dem akut durch eine hämorrhagische Infarzierung der NNR oder durch operative Entfernung von NNR-Gewebe das NNR-System außer Funktion gesetzt wird.

Folgendes Schema möge zur besseren Übersichtlichkeit dienen.



Zur Ätiologie der chronischen Nebennierenrinden-Insuffizienz

1. Zur Ätiologie der chronischen, absoluten, primären Nebennierenrinden-Insuffizienz :

Die ätiologischen Faktoren, die für die Entwicklung dieser Form von NNR-Insuff. in Frage kommen, kann man in tuberkulöse und nicht-tuberkulöse einteilen.

Während man in früheren Veröffentlichungen bis zu 70 - 80% der Addison-Fälle auf eine NNR-Tuberkulose zurückführte (274, 275), trat in der letzten Zeit eine Verschiebung zu Gunsten der nichttuberkulösen Fälle, vor allem im amerikanischen Schrifttum ein (276). Andere Autoren berichten auch heute noch über ein im Vordergrund stehen der tuberkulösen Faktoren. So konnte LABHART im pathologischen Institut in Zürich in den Jahren 1948 - 1952 doppelt so viel Fälle von tuberkulös bedingtem Addison als von nichttuberkulösem beobachten.

Bei der Nebennierentuberkulose findet man Rinde und Mark in zäh-elastische, selten auch erweichte und bindegewebig abgekapselte Massen verwandelt. Das Mark wird meist ganz zerstört. Stärker ausgebildete Verkalkungen sind selten und können nur ausnahmsweise röntgenologisch dargestellt werden (277). Von einem tuberkulösen Primärkomplex aus erfolgt, praktisch immer hämatogen, die Infektion der Nebennieren. Seltene Ausnahmen sind die plazentaren Infektionen im Säuglingsalter.

Die Zeitspanne zwischen der tuberkulösen Streuung und dem Ausbruch der Addison'schen Krankheit dauert meist viele Jahre, da die Nebennierentuberkulose sich nur langsam ausbreitet und erst nach Zerstörung von 9/10 der Nebennieren zu Insuffizienzsymptomen führt. Nach GSELL kann das 7 - 27 Jahre dauern (277).

Aus diesem Grunde werden von dieser Form der Nebennierenrinden-Insuffizienz fast nur Erwachsene betroffen.

In einem großen Teil der Fälle stellt die NN-Tuberkulose den einzigen aktiven Herd dar. In anderen Fällen geht die NN-Tuberkulose mit anderen Organtuberkulosen, die meist progredienten Charakter haben, einher. (Urogenital-Tuberkulose, Knochen- oder Gelenktu-

berkulose). Auffallend gutartig verlaufen meist gleichzeitig bestehende Lungentuberkulosen.

Der Häufigkeit nach rangiert an zweiter Stelle der ätiologischen Faktoren bei Morbus Addison die primäre Rinden-Atrophie. Sie ist nicht tuberkulös bedingt und stellt wahrscheinlich das Endstadium einer Reihe von degenerativ-entzündlichen NNR-Erkrankungen dar. Die eigentliche Ursache ist jedoch noch nicht geklärt. Die erkrankten Nebennieren sind dabei auffallend klein und bestehen fast nur noch aus Markgewebe. An Stelle der Rinde findet man einen Bindegewebssaum um das Mark herum, in dem sich noch einzelne, hyperplastische Rindenreste finden. Auch entzündliche Infiltrate wurden gefunden.

Diese Form der Nebennierenrinden-Insuffizienz scheint in der letzten Zeit etwas im Zunehmen gegenüber anderen Formen zu sein. Andere Namen für den selben Befund sind: Sklerose oder Zirrhose der NNR, cytotoxic necrosis, cytotoxic atrophy oder adrenocortical contraction (nach LABHART).

Bei der genuinen oder sekundären Amyloidose kommt es ziemlich regelmäßig zu einer Rinden-Amyloidose der Nebennieren, die zum klinischen Bild des Morbus Addison führen kann.

In sehr seltenen Fällen wurden bestimmte degenerative Prozesse der Nebennierenrinde bei Gefäßverschlüssen beobachtet, ohne daß es zur hämorrhagischen Infarzierung gekommen war.

Andere Entzündungsprozesse werden gelegentlich die Ursache einer Nebennierenrinden-Insuffizienz, so zum Beispiel Lues, Histoplasmosis oder Coccidiomykose (278).

Nicht selten metastasieren maligne Tumoren in die Nebennieren, so besonders Bronchialcarcinome. BUTTERFLY schildert drei Fälle von Bronchialcarcinom mit erheblicher Tumorkachexie, bei denen er in tabula Nebennieren fand, die durch Metastasen völlig zerstört waren (279).

BOUTON berichtet über einen Fall von Morbus Addison, der alle typischen Symptome zeigte. Der Patient starb schließlich im irreversiblen Schockzustand. Die Autopsie ergab als Ursache der NNR-Insuff. ein 45 g schweres Phäochromocytom der rechten Nebenniere (280).

2. Die chronische, absolute, sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz :

Diese Form der Nebennierenrinden-Insuffizienz ist dadurch von der primären, chronischen unterschieden, daß die schädigende Noxe nicht direkt an den Nebennieren angreift, sondern sekundär schädigend auf die Nebennieren einwirkt, indem sie ein anderes, inkretorisches Organ in seiner Funktion beeinträchtigt.

Der Prototyp dieser Form ist der Panhypopituitarismus. Dabei kommt es aus den verschiedensten Ursachen (Tumoren der Schädelbasis, postpartuale Nekrose oder Sheehansyndrom, Riesenzellgranulome, Morbus Boeck, Pilzkrankheiten) zum Ausfall von Hypophysengewebe. Daraus resultiert eine mangelhafte Abgabe von ACTH und eine verminderte Stimulation der NNR, die schließlich zur sogenannten Inaktivitätsatrophie der NNR führt.

Ebenfalls hypophysär bedingt, aber angeboren, ist die kongenitale NN-Hypoplasie, sie wird bei den kongenitalen NNR-Insuffizienzen besprochen.

Von besonderer Eigenart war eine, von DECOURT beschriebene NNR-Insuffizienz. Er fand bei einer Patientin von Zeit zu Zeit immer wieder auftretende leichtere Zustände von NNR-Insuffizienz, deren Schweregrad er durch Hormonanalysen im Urin vor und nach ACTH-Injektion objektivieren konnte.

Diese Insuffizienzen gingen immer wieder spontan zurück. Die Symptome waren nur schwach ausgeprägt, die 17-Ketosteroide, 17-Oxycorticoide und Gesamtcorticoide jedoch stark vermindert. Der Verfasser sieht diese Art von Nebennierenstörung als funktionell und evtl. hypothalamisch bedingt an. Über die Art der hypothalamischen Störungen wird nichts berichtet (281).

Veränderungen in der Aktivität von NNR und Ovar konnten LAQUEUR und seine Mitarbeiter im Tierexperiment an Katzen erzeugen, wenn sie Läsionen in der Infundibulum- und angrenzenden Hypothalamusgegend setzten. Keinen Einfluß in diesem Sinne hatten dagegen Läsionen im suprachiasmatischen Gebiet und im hinteren Thalamus. (282)

3. Die chronischen, relativen Nebennierenrinden- Insuffizienzen :

Relative NNR-Insuffizienz bedeutet, daß Symptome einer mangelhaften NNR-Sekretion nur unter besonderen Belastungen auftreten, während die Hormonproduktion der NNR für den ruhenden Organismus ausreichend ist.

Es ist eine Frage des Ausmaßes, in welchem NNR-Gewebe zerstört ist, ob eine NNR-Insuffizienz absolut oder relativ ist. Jede der bisher beschriebenen Formen von Unterfunktion der NNR kann daher absolut oder relativ sein.

Als die Untersuchungsmethoden noch nicht so weit entwickelt waren, war man im Wesentlichen nur in der Lage, die absoluten, manifesten NNR-Insuffizienzen mit dem vollausgeprägten klinischen Bild zu erfassen. Heute ist es dagegen möglich, auch schon die leichteren Grade der Krankheit zu erfassen, die bei der ausgesprochen chronischen Entwicklung in den meisten Fällen durchlaufen werden. In solchen Fällen kann man heute unter zusätzlichen Belastungen Störungen der NNR-Funktion erkennen, ohne daß bereits das Vollbild der Erkrankung vorliegt.

Für die Diagnose der relativen NNR-Insuffizienz (auch latente, partielle oder potentielle genannt) ist besonders der ACTH-Test mit Bestimmung der Steroidhormone im Blut und ihrer Metaboliten im Urin von Bedeutung.

Belastungen, unter denen die relative NNR-Insuffizienz in eine absolute und, wenn nicht mit NNR-Hormonen substituiert wird, sogar in eine akute übergehen kann, sind z.B. Infektionen, Operationen oder schwere körperliche Belastungen. (283, 284, 285)

Über die quantitativen Beziehungen zwischen einer Belastung für den Organismus und der dadurch bedingten erhöhten Anforderung an die Aktivität der NNR wird noch bei der Pathogenese der Addison-Krise zu sprechen sein.

Die reversiblen Nebennierenrinden-Insuffizienzen

Während alle bisher beschriebenen Formen von NNR-Insuff. chronisch verlaufen und irreversibel sind, das heißt, die Patienten benötigen Zeit ihres Lebens eine Hormonsubstitutionstherapie, gibt es Formen der NNR-Insuff., die reversibel sind.

Die reversiblen Nebennierenrinden-Insuffizienzen sind meist sekundär (inkretorisch oder nicht inkretorisch bedingt), sie können absolut oder relativ sein. In jedem Fall bilden sie sich jedoch unter entsprechender Therapie völlig zurück.

Ursächlich kommen grundsätzlich drei Faktoren in Betracht:

- a.) Inaktivitätsatrophie infolge mangelhafter ACTH-Stimulierung durch den Hypophysenvorderlappen während einer ausgedehnten Steroidhormon-Therapie.
- b.) Erschöpfung der Nebennierenrinden-Funktionsreserve durch Überbeanspruchung.
- c.) Gestörte Nebennierenrinden-Funktion, als Folge anderer nicht endokriner Erkrankungen.

Ad a.) Status nach intensiver Therapie mit NNR-Hormonen:

Eine ganze Reihe von internistischen Erkrankungen können heute mit NNR-Hormonen behandelt werden (Rheumatische Erkrankungen, Asthma, Leberparenchymschäden etc.). Dabei kommen vor allem das Cortison und seine Derivate in Frage. Es sind nun Fälle beschrieben worden, bei denen es nach dem Absetzen einer solchen langdauernden, hochdosierten Steroidhormontherapie zum Auftreten von NNR-Insuffizienzerscheinungen kam.

Manche Autoren sind der Ansicht, daß eine ausgedehntere Cortisonzufuhr zu einer verminderten Abgabe von ACTH durch die Hypophyse führen kann. Dadurch, so wird angenommen, kommt es über eine geringere Stimulierung der NNR zu einer Hemmung ihrer Funktion im Sinne einer Inaktivitätsatrophie. Das bedeutet aber eine unzureichende Anpassungsfähigkeit des Organismus, bzw. der Nebennierenrinden-Sekretion an mögliche Belastungen und es kann je nach der Schwere der Atrophie schon der ruhende Organismus in eine NN-Krise geraten, oder Erscheinungen der NNR-Insuffizienz treten erst bei zusätzlichen Belastungen auf.

Eine solche zusätzliche Belastung stellt zum Beispiel eine Operation dar. (286)

FRASER und seine Mitarbeiter (287) berichten über folgenden Fall: Ein 36 Jahre alter Mann starb nach einer Schultergelenkoperation im postoperativen Schock, nachdem er vorher 8 Monate lang mit Cortison in hohen Dosen behandelt worden war. Bei der Obduktion fand man eine beidseitige Nebennierenatrophie.

HENNEMANN (288) beobachtete bei 19 Patienten, die wegen Asthma 11 - 38 Monate lang mit Cortison behandelt worden waren, ohne zusätzliche Belastungen nach Absetzen der Therapie Zustandsbilder, die denen einer Addison-Krise ähnelten: Kopfschmerzen, Anorexie, Erbrechen, Myalgie, Arthralgien, in 2 Fällen überschießende Diuresen, Labyrinthitiden und Gewichtsabnahmen bis zu 2,7 kg in 3 - 5 Tagen. Alle klinischen und Laboruntersuchungen fielen jedoch normal aus, einschließlich EEG und EKG. Trotz dieser Diskrepanz zwischen Symptomen und Befunden glaubt der Verfasser, daß es sich bei diesen Zustandsbildern um Nebennieren-Krisen leichterer Art gehandelt hat.

Die adrenostatische Wirksamkeit der verschiedenen Steroid-Hormone scheint nicht gleich zu sein. Für diese Annahme spricht die Schilderung eines Falles von KEITZER und CHECK:

Eine 33 Jahre alte Frau war 4 Jahre lang wegen ulceröser Colitis mit 50 - 75 mg Cortison per os pro Tag behandelt worden. Dann wurde das Cortison durch Hydrocortison ersetzt. Dieses vermochte jedoch nicht die Colitis und bullöse Hauteruptionen zu bannen. Dabei kam es zu Erbrechen, Diarrhoe und Kollaps. Die Patientin wurde in die Klinik eingewiesen und wie folgt behandelt: 100 mg Cortison und 5 mg DOCA s.c., Sauerstoffgabe, Arterenol in 1 Liter Kochsalz-Dextrose-Lösung und alle weiteren 6 Stunden 50 mg Cortison. Alle Beschwerden klangen daraufhin ab. Die Verfasser ziehen aus diesen Erscheinungen den Schluß, daß Cortison und Hydrocortison nicht die gleiche adrenostatische Wirksamkeit haben. Sie empfehlen daher beim Übergang von Cortison auf Hydrocortison ersteres erst langsam abklingen zu lassen (289).

Schließlich muß man noch mit der Möglichkeit einer potentiellen NNR-Insuffizienz rechnen, wenn die, durch eine lange Cortison-Therapie atrophierten NN, noch mit ACTH belastet werden.

Die Gefahren einer solchen Cortison-Therapie liegen aber offenbar nicht nur in einer sich möglicherweise entwickelnden Inaktivitäts-

atrophie der NN. Da die NNR-Hormone, und von diesen wieder ganz besonders das Cortison, die Entzündungserscheinungen unterdrücken, können Infektionen während einer Cortisonbehandlung unerkannt bleiben. Die Abwehr des Organismus kommt nicht in Gang und die Infektion kann sich ungehemmt ausbreiten.

SCHWARZ und SPRECHLER (290) berichten über 4 solcher Fälle, bei denen es unter Cortison zu schwersten Pneumonien kam. Zwei der Patienten bekamen Antibiotica in hohen Dosen und konnten gerettet werden. Die beiden anderen entwickelten ein schockartiges Zustandsbild mit subnormalen Temperaturen. An Pneumonie wurde nicht gedacht, die Patienten kamen ad exitum. In diesen Fällen traf also eine schwere Infektion auf einen Organismus, der schon durch eine gewisse NNR-Insuffizienz geschwächt war. Der Verfasser empfiehlt in solchen Fällen immer an die Gabe von antibiotischen Mitteln zu denken, und im übrigen wie eine Addison-Krise zu behandeln.

Nicht alle Forscher konnten das Auftreten von NNR-Insuffizienzerscheinungen nach ausgedehnter Steroidhormontherapie beobachten. St ist auch die Annahme einer Inaktivitätsatrophie der NNR in solchen Fällen nicht unwidersprochen geblieben.

FISCHER und HANSEN (291) prüften die Funktion der NNR bei 19 Polyarthritikern, die monatelang mit Cortison behandelt worden waren: Sie gaben 20 IE ACTH und fanden daraufhin völlig normale 17-Ketosteroidwerte im Harn, es traten keine NNR-Insuffizienzerscheinungen auf.

In einer größeren Versuchsreihe testeten INGLE und KENDALL die Nebennierenrinden-Funktion vor und nach Cortisonbehandlung (THORN-Test über 48 und 24 Stunden, Robinson-Kepler-Power-Test). Nur in zwei Fällen war der R.K.P.-Test pathologisch. Trotzdem glauben die Verfasser an die Möglichkeit des Versagens der NNR nach Cortisonbehandlung bei Operationen und schweren Infektionen. (292)

ENGLEMANN und Mitarbeiter behandelten 19 chronische Polyarthritiker 12 - 16 Monate lang mit Dosen von 37,5 - 100 mg Cortison/die. Nach Absetzen der Therapie und einer anfänglichen leichten Schwäche der NNR regenerierte sich die Funktion der Nebennierenrinden bald wieder (293).

Über deutliche Anzeichen einer NNR-Atrophie und Funktionsschwäche nach längerer Cortisontherapie berichten: SLASSA u. M. (294), FRAZER u. Mitarb. (295), HENNEMANN u. Mitarb. (296) und LEWIS u. Mitarb. (297).

Ad. b) Erschöpfung der Nebennierenrinden-Funktionsreserve durch Überbeanspruchung :

Zu lange und zu intensive Stimulierung der NNR kann zu einem Versagen ihrer Funktionen führen, wenn ihre Kapazität erschöpft ist. Schwere langdauernde Krankheiten können eine solche Überbeanspruchung der NNR darstellen. So berichten indische Autoren von 11 Cholerapatienten, die 48 Stunden nach Einsetzen eines Schockzustandes starben. Die Verfasser verglichen die NN dieser 11 Patienten mit denen von 10 Unfalltoten, die innerhalb von 15 Minuten aus voller Gesundheit heraus ad exitum gekommen waren: Sie fanden bei den Cholerapatienten eine hochgradige bis totale Entspeicherung an sudanophilen und doppelbrechenden Substanzen in der NNR (Neutralfette, Cholesterin und Ketosteroide) wohl als Folge einer überstarken Hormonausschüttung. Als klinischer Ausdruck dafür konnten auch eine Lympho- u. Eosinopenie gedeutet werden (298).

Im Sinne einer Erschöpfung der NNR kann sich auch eine ACTH-Therapie über längere Zeit auswirken, besonders dann, wenn schon eine latente Schwäche der NNR besteht (299).

Besonders häufig findet sich eine NNR-Insuffizienz bei der Sprue. Dabei sind in 40% der Fälle histologische Veränderungen an den NNR nachgewiesen worden.

LASCH berichtet über eine erfolgreiche Behandlung von Kollapszuständen im Anschluß an schwere Infektionskrankheiten mit NNR-Hormonen. Der Verfasser nimmt in solchen Fällen auch eine Erschöpfung der NNR an (300).

NOACK sieht in der verzögerten Rekonvaleszenz vieler Kinder nach Infektionen eine passagere NNR-Insuffizienz und empfiehlt in solchen Fällen eine Substitutionstherapie mit NNR-Hormonen (301).

Ad c.) Gestörte Nebennierenrinden-Funktion als Folge anderer, nicht endokriner Erkrankungen.

Es besteht theoretisch die Möglichkeit, daß die Versorgung der NNR mit Nährstoffen bei Unterernährung oder Darmkrankheiten, die eine

regelrechte Nahrungsaufnahme verhindern, gestört ist. Es kann aber auch zur Anoxaemie des NN-Gewebes bei einer Anaemie kommen. In beiden Fällen kann es zur Unterfunktion der Nebennierenrinde kommen.

DE GENNES berichtet in seiner Arbeit dann noch über 2 weitere Fälle von typischer funktioneller NNR-Insuffizienz. Bei dem einen bestanden alle Zeichen eines Addison mit Verdauungsstörungen erheblichen Grades. Durch DOCA wurde nur eine geringe Besserung des Zustandes erreicht. Da aber die Durchfälle weiter anhielten, führte man eine erneute gründliche Röntgenuntersuchung durch. Diese ergab eine Jejunalstenose. Nach Resektion des entsprechenden Dünndarmabschnittes kam es zur völligen Heilung.

Der andere Patient war stark abgemagert, zeigte seit einem Jahr die charakteristische Pigmentierung, Austrocknung und Verdauungsstörungen. Zeitweilig hatte er vermehrten Auswurf. Es bestand eine Anaemie. Man kam bei dem Patienten zu der Diagnose eines Addison, hervorgerufen durch Anaemie.

Durch Behandlung mit Leberextrakten, Folsäure, Vitamin B 12, Plasm- und Bluttransfusionen trat eine wesentliche Besserung ein und die Pigmentierung verschwand vollständig. 7 Monate später starb der Patient in einer Fieberkrise mit Hämoptoe. Bei der Sektion fand man eine Lungentuberkulose, ohne daß vorher Tuberkelbazillen nachgewiesen werden konnten. Auch in diesem Falle nimmt DE GENNES eine funktionelle NNR-Insuffizienz an.

DECOURT und Mitarbeiter schildern den Fall einer 67 Jahre alten Patientin, die an einer perniziösen Anaemie litt (303 u. 304). Schilddrüsenfunktion und Gonadotropinausscheidung waren normal. Die Bestimmung der 17-Ketosteroidausscheidung (2,8 mg/24 Std.) und Gesamtcorticoidausscheidung (4,4 mg/24 Stunden) ergab jedoch eine Unterfunktion der NNR. Nachdem die Anaemie behandelt worden war, stiegen die 17-Ketosteroide auf 6,8 mg und die Gesamtcorticoide auf 12,6 mg pro 24 Stunden an (innerhalb von 3 Monaten). Die Autoren nehmen auch in diesem Fall eine funktionelle NNR-Insuff. an.

Sie setzten sich dabei mit der Frage auseinander, ob eine durch eine Anaemie bedingte anoxaemische Schädigung des NNR-Parenchyms als Ursache einer NNR-Insuffizienz bei Anaemie angesehen werden kann. Sie widersprechen einer solchen Annahme mit der Begründung, daß

dann NNR-Insuffizienzen bei Anaemien häufiger sein müßten. Auch spricht nach Meinung der Autoren die Tatsache, daß Schilddrüse und Gonaden normal funktionieren gegen einen Hypocorticismus auf dem Boden einer Hypophysenunterfunktion. Sie nehmen an, daß bereits vorher eine evtl. kongenitale NNR-Schwäche vorlag.

Die Kongenitale Nebennierenrinden-Insuffizienz

Im Zeitraum von Stunden bis Tagen nach der Geburt können bei **Säuglingen** Symptome eines Nebennierenrindenversagens auftreten: Anorexie, Erbrechen, schlechtes Gedeihen, Gewichtsabnahme, Exiccose und Kreislaufversagen. Nach einigen Monaten findet man in solchen Fällen häufig die typische Addison-Pigmentierung. Die kongenitale NNR-Insuffizienz ist meist chronisch und irreversibel. Als Ursachen für die kongenitalen Nebennierenrinden-Insuffizienzen kommen in Frage:

- a.) Die kongenitale NN-Hypoplasie.
- b.) Das kongenitale adreno-genitale Syndrom.
- c.) Die kongenitale Lipoidhyperplasie der Nebennieren.
- d.) Blutungen während der Geburt in normal ausgebildete Nebennieren (diese Form wird mit der Addison-Krise zusammen besprochen werden).

Ad a.) Zur kongenitalen NN-Hypoplasie :

Die kongenitale NN-Hypoplasie kommt meist im Zusammenhang mit Entwicklungsstörungen von Gehirn und Hypophyse vor und kann aus diesem Grunde als sekundär entstanden bezeichnet werden. Ganz vereinzelt sind kongenitale NN-Hypoplasien beschrieben worden, die isoliert vorkamen. (305, 306, 307, 308). Auch bei dieser Form der NNR-Insuff. können alle typischen Addison-Symptome beobachtet werden. Allerdings ist die Abgrenzung gegen primär gastro-intestinale oder cardiale Störungen oft schwierig, vor allem weil in diesem Alter die Steroidausscheidung ohnehin so niedrig ist, daß ihre Bestimmung in Urin oder Plasma wenig aufschlußreich ist. Ohne Substitutionstherapie kommen die Kinder innerhalb von Tagen bis Monaten zum Tode.

Ad b.) Zum kongenitalen adreno-genitalen Syndrom (dissoziierte Nebennierenrinden-Insuffizienz) :

Alle bisher beschriebenen Zustände von Unterfunktion der NNR hatten gemeinsam, daß jeweils alle Steroidhormone vermindert produziert worden waren oder ausgefallen waren. Es sind nun wechselvolle Krankheitsbilder beschrieben worden, bei denen Symptome der Über- und Unterfunktion der NNR gleichzeitig bestanden. Die ersten Beobachtungen dieser Art sind von DEBRÉ-FIBIGER mitgeteilt worden.

Bei diesem, auch nach dem Autor beschriebenen Syndrom, liegt eine Überproduktion von androgenen NNR-Steroiden vor. Das führt zu Fehlentwicklungen des äußeren Genitales bei Mädchen (Hypertrophie der Clitoris und der labia majora). Häufig besteht in solchen Fällen ein sinus urogenitalis. Die sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale fehlen, während die männlichen überentwickelt sind.

Bei Knaben kommt es nicht zu genitalen Fehlbildungen, dagegen wird bei ihnen meist vom 2. - 3. Lebensjahr an eine pubertas praecox (starkes Peniswachstum, Pubesbehaarung) gefunden. Die 17-Ketosteroidausscheidung ist meist deutlich erhöht.

Die übrigen Symptome sind die einer typischen NNR-Insuff. und sind durch einen primären Mangel an Hydrocortison vor allem hervorgerufen.

Nur bei einer bestimmten Form des adreno-genitalen Syndroms bestehen gleichzeitig addisonartige Elektrolythaushaltstörungen (adreno-genitales Salzverlust-Syndrom), die jedoch nicht wie beim Addison durch fehlende Mineralocorticoide, sondern nach LABHART durch eine Überproduktion des Na-diuretischen Faktors verursacht werden.

LABHART unterscheidet beim adreno-genitalen Syndrom aus pathogenetischen und therapeutischen Gründen zwischen drei Formen:

Das hereditäre adreno-genitale Syndrom bei kongenitaler NN-Hyperplasie,

das adreno-genitale Syndrom bei erworbener NNR-Hyperplasie und

das adreno-genitale Syndrom als Folge eines NN-Tumors.

Die Prognose der Erkrankung ist nicht sehr günstig. Es wird von den meisten Autoren eine Überlebensdauer von 7 - 12 Jahren angegeben.

ad c.) Zur kongenitalen Nebennierenrinden-Insuffizienz bei Lipoidhyperplasie der NN:

Erst vor kurzem wurde dieses Krankheitsbild zum ersten Male an drei Mädchen und drei Knaben beobachtet (309, 310).

Klinisch kam es in allen Fällen in den ersten Lebenswochen zu Zeichen einer NNR-Insuffizienz. Die Autopsie ergab stark vergrößerte Zellen der NNR, die prall mit Lipoid gefüllt waren.

Ähnlich wie beim adreno-genitalen Syndrom finden sich auch bei der Lipoidhyperplasie der NN addisonartige Elektrolythaushaltsstörungen. Die äußeren Genitalien dieser Kinder sind immer weiblich, auch wenn das Geschlecht chromosomal und gonadal männlich ist. Die 17-Ketosteroidausscheidung ist nicht erhöht. Ohne entsprechende Substitutionstherapie gehen die Kinder in den ersten Lebensmonaten zu Grunde. PRADER (309) versucht, das Syndrom folgendermaßen zu erklären: Es besteht bei solchen Kindern eine angeborene Hemmung der Steroidsynthese in den NNR- und Leydig'schen Zellen, so kann es zu Erscheinungen der NNR-Insuff. und zur weiblichen Genitalentwicklung der Knaben kommen. Durch die NNR-Insuff. wird eine vermehrte ACTH-Abgabe bewirkt, die schließlich zur Hyperplasie der NNR führt. In den hyperplastischen Zellen häufen sich dann die nicht verwertbaren Lipoide an.

Die akute Nebennierenrinden-Insuffizienz (Addison-Krise)

Grundsätzlich gibt es zwei Entstehungsmöglichkeiten der Nebennierenrinden-Krise:

a.) Eine bereits bestehende NNR-Insuffizienz (hier kommt jede der bisher beschriebenen Formen in Frage) kann durch die Progredienz des zerstörenden Prozesses, durch ungenügende Substitution oder durch zusätzliche Belastungen in die Krise übergehen.

b.) Ein vorher gesundes Nebennierenpaar wird akut durch hämorrhagische Infarzierung oder durch operative Entfernung von NNR-Gewebe geschädigt.

Ad a.) Jede der bisher beschriebenen Formen von NNR-Insuff. kann unter zusätzlichen Belastungen in die Addison-Krise übergehen. Die Möglichkeit eines solchen relativen Mangels an NNR-Hormonen wird um so wahrscheinlicher, als VENNING-HOFFMANN und BROWN durch Bestimmung corticaler Substanzen im Urin nachweisen konnten, daß NNR-Hormonproduktion z.B. bei einer Operation 3 - 10 mal so groß sein kann, als unter normalen Bedingungen (311).

COPPINGER und GOLDNER stellten eine direkte Abhängigkeit der Zahl der zirkulierenden Eosinophilen von Dauer und Schwere eines chirurgischen Eingriffes fest (312).

So sind alle Operationen an Addison-Patienten besonders gefährlich. ROWNTREE berichtet 1933 zum ersten Mal, daß eine Operation an einem Addison-Patienten mit Erfolg durchgeführt werden konnte (313).

Ad b.) Hämorrhagische Infarzierungen der Nebennieren kommen vor bei Neugeborenen, bei Sepsis (besonders bei der Meningokokkensepsis), bei beidseitiger Thrombose der Nebennierenvenen, traumatisch bedingt und nach Elektroschocks oder epileptischen Anfällen.

THORN und seine Mitarbeiter (314) fanden, daß bis zu 1% der während, oder kurz nach der Geburt gestorbenen Säuglinge NN-Blutungen aufwiesen. Die Neugeborenen bieten das Bild eines Schockzustandes mit Tachycardie, Blässe, Cyanose, unregelmäßigem Puls und kühlen Extremitäten. Fieber und Dyspnoe können eine Pneumonie vortäuschen. Endgültig wird die Diagnose erst bei der Sektion gesichert. Es sind dabei NN gefunden worden, die in Blutaschen umgewandelt waren von der Größe der Nieren.

Die Pathogenese dieses Krankheitsbildes ist unbekannt.

Im späteren Leben tritt dieses Ereignis meist als Folge einer Meningokokkensepsis auf. In geringerem Maße kommen noch für Blutungen in die NN folgende Erreger in Frage: Pneumokokkensepsis, Staphylokokken-, Streptokokken-, Pfeiffer-Bazillensepsis. (315)

Die Symptome sind die gleichen wie in der Addison'schen Krise. Abweichend davon sind die ausgedehnten hämorrhagischen Erscheinungen beim Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom (akutes NNR-Versagen bei Meningokokkensepsis), bei dem es besonders zu petechialen Blutungen an Haut und Schleimhäuten kommt.

Die Diagnose einer akuten NNR-Insuff. ist in solchen Fällen schwierig, da der Zustand auch rein toxisch bedingt sein kann. Klinisch spricht das Auftreten der besprochenen Symptome bei einem Patienten, der vorher gut auf chemotherapeutische Mittel angesprochen hatte, stark für einen akuten NNR-Ausfall im Sinne einer hämorrhagischen Infarzierung.

HALHUBER fand, daß meist Kinder bis zu 2 Jahren von diesem Ereignis betroffen werden, wobei er in 70% der Fälle eine Meningokokkensepsis feststellte (316).

Über eine Reihe von akuten NNR-Insuffizienzen im Zusammenhang mit Meningokokkensepsis berichtet THOMAS (317).

BELZ (318) schildert 5 Fälle mit letalem Ausgang von NN-Blutungen, bedingt durch toxisch-infektiöse Einflüsse, die autopsisch gesichert sind. Es handelt sich um 3 Kinder von 5 - 12 Jahren mit Meningo- und Staphylokokkensepsis, bei denen man Blutungen in die NN, ausgehend von der innersten Rindenzone, fand. Bei zwei über 70 Jahre alten Männern war es auf Grund einer Pneumokokkensepsis zu einer Thrombose der NN-Zentralvene mit hämorrhagischer Infarzierung gekommen.

LABHART berichtet über Apoplexien in den Nebennieren bei Mensch und Tier nach übermäßiger ACTH Stimulation (319). Wie es im Verlaufe einer Sepsis oder nach vermehrter ACTH-Zufuhr zu Blutungen in beide NN kommt, weiß man noch nicht. Es wäre denkbar, daß es durch die Überbeanspruchung der NNR zur Hyperaemie und schließlich zur Stase in den NN-Gefäßen kommt. Diese Hyperaemie kann man sich auch darum gut vorstellen, weil die NN besonders reichlich arteriell versorgt werden. Hyperaemie, Stase und toxische Gefäßwandschädigung könnten dann zur Apoplexie führen.

Für die physiologische Erklärung des Zustandekommens von Schock und hämorrhagischen Erscheinungen sind die Untersuchungen von SWINGLE von Interesse (320). Er fand bei Steroidhormonmangel eine allgemeine Atonie der Kapillaren, Stase und sekundär Veränderungen der Permeabilität.

Im gleichen Sinne spricht auch die heute als absolut sicher bewiesene Eigenschaft der Corticosteroide, die Tonizität der Kapillaren zu erhöhen und die Permeabilität herabzusetzen. Auf dieser Eigenschaft beruht zum Teil auch die entzündungshemmende Wirkung des Cortisons.

Die sehr seltene traumatische Entstehungsart von Blutungen in die NN schildert GRAILLEY (321): Ein Rangierer, der zwischen zwei rangierende Waggon eingeklemmt worden war, zeigte daraufhin alle Symptome eines akuten NNR-Ausfalles.

ALTSCHULE berichtet über einen 75 Jahre alten Mann mit einer manisch-depressiven Psychose, bei dem es nach der 46. Elektroschockbehandlung, Dauer jeweils 15 - 20 Minuten, nach 60 Stunden zur Krise kam. Der Patient starb und die Sektion ergab massive Blutungen in beide NN, die der Verfasser auf die ungewöhnliche Belastung durch den Elektroschock zurückführt. Im gleichen Zusammenhang erwähnt er auch das Auftreten von NN-Apoplexien bei Epilepsie und starken Konvulsionen (322).

Die chirurgische Entfernung von NNR-Gewebe stellt einen künstlich herbeigeführten Zustand von NNR-Insuffizienz dar, der zur Addison-Krise führt, wenn nicht schon vorbereitend eine Substitutionsbehandlung eingeleitet wird. Es konnte festgestellt werden, daß es erst dann zu Ausfallserscheinungen von Seiten der NNR kommt, wenn 9/10 des gesamten Drüsenparenchyms entfernt werden.

Die kryptogenetischen Nebennierenrinden-Insuffizienzen

Diese Gruppe umfaßt alle diejenigen Formen von NNR-Insuff., bei denen weder eine morphologische Schädigung des Drüsenparenchyms, noch eine mangelhafte ACTH-Stimulierung oder eine Erschöpfung der NNR infolge Überbeanspruchung die Ursache ist.

Der Symptomenkomplex ist leichter Art und wenig charakteristisch. Er ist daher klinisch schwer erfaßbar, und wird daher eher zu oft als zu selten diagnostiziert.

Bei den kryptogenetischen NNR-Insuffizienzen, auch Addisonismen genannt, bestehen unbestimmte Müdigkeit, Gewichtsverlust in geringem Maße und evtl. Hypotonie.

Der einzige objektive Nachweis einer gewissen NNR-Schwäche ist meist nur eine verminderte Urinsteroideausscheidung, während alle anderen Untersuchungen und Tests normal ausfallen.

Die NNR ist in solchen Fällen immer in der Lage, sich erhöhten Anforderungen durch eine vermehrte Hormonproduktion anzupassen. Es kommt nie zu akuten Krisenzuständen, wie das bei anderen Formen der NNR-Insuffizienz der Fall sein kann.

Das Krankheitsbild ist klinisch praktisch belanglos, eine Therapie ist nicht notwendig.

Nach Weißbecker besteht die Möglichkeit, daß diese Form der NNR-Insuffizienz auf einer hypothalamischen Störung beruht.

DIE THERAPEUTISCHE BEEINFLUSSUNG DER NEBENNIERENRINDEN - INSUFFIZIENZ

Die Behandlung der Nebennierenrinden-Insuffizienzen leitet sich von ihrer Pathogenese ab.

Grundsätzlich gibt es zwei Möglichkeiten der Therapie: Die Substitution mit den fehlenden Steroidhormonen und allgemein klinische Maßnahmen, wie bestimmte Diäten und unspezifische Medikationen.

Im Mittelpunkt der Therapie steht die Hormon-Substitution. Einer der ersten, die eine Besserung der Symptome der NNR-Insuffizienz erreichten, war Sir William OSLER (1896). Er hatte einen Extrakt aus tierischen Nebennieren entwickelt, der hormonell aktiv war und der die physiologische Wirksamkeit der intakten NNR in begrenztem Umfange ersetzen konnte. Diese Behandlungsweise mit Gesamtextrakten aus der Nebenniere blieb lange Zeit die Methode der Wahl. Die Hetero- oder Homotransplantation von Nebennieren hat nie große klinische Bedeutung gehabt.

Nachdem man das Adrenalin entdeckt hatte, glaubte man lange Zeit den Stoff gefunden zu haben, durch dessen Ausfall die Symptome der NNR-Insuffizienz bedingt sind. Die Klinische Erfahrung und zahlreiche Tierversuche haben jedoch gezeigt, daß die lebensnotwendigen Substanzen der NN von den Zellen der Rinde stammen.

Es war daher eine Wende in der Substitutionstherapie der NNR-Insuffizienz, als 1933 die ersten physiologisch aktiven Corticosteroide von KENDALL und GROLLMAN aus den Extrakten von Nebennieren gewonnen wurden.

In einer stürmischen Entwicklung sind dann von 1935 an bis heute alle uns bekannten NNR-Hormone isoliert, in ihrer Struktur aufgeklärt und wieder synthetisiert worden, um dann unter Verbesserung der Methoden in großem Umfange für die klinische Anwendung hergestellt werden zu können. Dabei unterscheiden wir zwischen genuinen Hormonen, Vorstufen, Ab- und Umbauprodukten der genuinen Hormone und künstlichen Hormonen. Diese Unterscheidung hat klinisch allerdings keine große Bedeutung.

Eine andere Einteilungsmöglichkeit ist die nach der im Vordergrund stehenden physiologischen Wirksamkeit der Steroidhormone in Glucocorticoide (Cortison, Hydrocortison, Prednison, Prednisolon, Fluorohydrocortison und Chlorohydrocortison), Mineralocorticoide (Aldosteron und Desoxycorticosteron) und androgene Substanzen. Diese Einteilung ist allerdings etwas willkürlich, da sich die Wirkungsbereiche der einzelnen Hormongruppen nicht scharf voneinander trennen lassen.

Es sollen nun zuerst die einzelnen Hormone besprochen werden, in welcher Form sie für den klinischen Gebrauch zur Verfügung stehen und welche Bedeutung sie für eine Substitutionstherapie bei Addison haben.

Zur Form, in der die Nebennierenrinden-Hormone für die Therapie zur Verfügung stehen

ORGANTRANSPLANTATE :

Die Hetero- bzw. Homotransplantation von NN hat heute für die Therapie des Morbus Addison praktisch keine Bedeutung mehr und ist eigentlich nur noch von theoretischem Interesse.

Die technische Durchführung bei dieser Behandlungsmethode ist zu kompliziert (operative Einpflanzung, keine aseptischen Operationsverhältnisse, keine exakte Kontrolle der Dosierung) und es bestehen Schwierigkeiten in der Beschaffung des Materials. (323)

NEBENNIEREN-EXTRAKTE :

Sir William OSLER konnte 1896 zum ersten male eine Nebennierenrinden-Insuffizienz mit einem von ihm entwickelten NN-Extrakt wirkungsvoll behandeln (324). OSLER arbeitete schon damals unter den auch heute noch üblichen Bedingungen bei der Herstellung von NN-Extrakten: Er verwandte Glycerin als Extraktionsmittel und Schweine-nebennieren, die einen besonders hohen Gehalt an 11 , 17 - Oxysteroiden haben, als Ausgangsmaterial.

Nachdem man dann erkannt hatte, daß die lebenswichtigen Substanzen der NN aus den Zellen der Rinde stammen, wandte sich die ganze Aufmerksamkeit der Isolierung der aktiven Prinzipien der NN-Rinde zu.

Über die Herstellung von Extrakten aus Nebennierenrinde, die sich bei adrenalectomierten Tieren als lebenserhaltend erwiesen, berichteten in der Folgezeit HARTMANN (325), ROGOFF und STEWART (326), SWINGLE und PFIFFNER (327) und HARTMANN und BROWNELL (328).

KUIZENGA verbesserte die Methoden zur Herstellung der Extrakte noch weiter und gewann Lipo-Adrenal-Extrakt von solchen Reinheitsgraden, daß sie zum ersten Mal standardisiert werden konnten (329).

NNR-Extrakte haben Elektrolyt- und Kohlenhydratwirksamkeit und bewirken einen allmählichen Rückgang der Hyperpigmentierung bei M. Addison (330, 331).

Nachdem man in der Lage war, die ersten NNR-Hormone zu synthetisieren, versuchte man ihre Wirksamkeit mit der von standardisierten NNR-Extrakten zu vergleichen.

Derartige vergleichende Stoffwechseluntersuchungen haben ergeben, daß ca. 3 - 6 ccm des gereinigten Lipo-Adrenal-Extraktes in ihrer Wirkung auf die Na-, Cl- und Stickstoffausscheidung einer Menge von 15 - 30 mg Dehydrocorticosteron entsprechen (332).

Als Maß für die Elektrolytwirksamkeit von NN-Extrakten und kristallinen Corticosteroiden dienten die klassischen Untersuchungen der renalen Ausscheidung (333). Für die Objektivierung der Kohlenhydratwirksamkeit war die sorgfältige Ausarbeitung des Arbeitstests an Ratten von INGLE (334) ein großer Fortschritt. Dieser Test erwies sich als ein äußerst exakter Gradmesser für die Kohlenhydratwirksamkeit der NNR-Extrakte und der kristallinen Steroide.

In diesem Zusammenhang ist es interessant zu erfahren, was die Analyse eines NNR-Extraktes nach Wilson von 50 ccm ergab. Der Extrakt enthielt: 3 mg Corticosteron, 3 mg Dehydrocorticosteron, 3 mg 17-Oxycorticosteron und 1 mg 17-Oxy-11-Dehydrocorticosteron (335). Nach THORN besitzen NNR-Extrakte alle physiologischen Eigenschaften der Nebennierenrinde.

Zu Überdosierungserscheinungen bei der Anwendung von NNR-Extrakten kam es nur selten. Unerwünschte Nebenwirkungen sind auf Verunreinigungen, besonders durch Adrenalin zurückzuführen. Bei besonders adrenalinempfindlichen Patienten kam es gelegentlich nach zu rascher intravenöser Injektion von wässrigen NNR-Extrakten zu Tachycardie, Palpitation und Tremor.

Per os gegeben haben NNR-Extrakte so gut wie keine Wirkung (336). Während die NNR-Extrakte etwa bis 1950 noch Anwendung in der Behandlung von Addison-Krisen fanden, haben sie heute für die Klinik keine große Bedeutung mehr. Wegen der hohen Beschaffungskosten und der Schwierigkeit der Beschaffung gibt man heute allgemein den synthetischen Corticosteroiden den Vorzug.

ROWNTREE setzt sich auch heute noch für die Verwendung von Extrakten aus NNR bei der Behandlung des Morbus Addison ein. Er berichtet über seine Erfahrungen in der Therapie bei 150 Addison-Kranken in 35 Jahren. Alle Patienten, die mit dem von SWINGLE angegebenen Extrakt behandelt worden sind, hatten eine Mindestüberlebensdauer von 9 Jahren, 8 von mehr als 15 Jahren und 2 Patienten hatten unter Behandlung mit NNR-Extrakten nie wieder Beschwerden von Seiten ihrer NNR. Unter der Behandlung mit DOCA war die längste Überlebensdauer 7 Jahre, bei zwei Patienten hatte sie überhaupt keinen Erfolg (337).

In Deutschland stehen zur Zeit zwei Arten von NNR-Extrakten zur Verfügung:

1. Wasserlösliche Extrakte zur intravenösen oder subcutanen Injektion mit einem Gehalt an Glucocorticoiden pro ccm, der 0,1 mg Cortison entspricht und mit einem Mineralocorticoidgehalt entsprechend 0,03 mg Cortexon.

2. Fettlösliche Extrakte aus Schweinenebenniere zur intramuskulären Injektion. Diese enthalten 10 mal mehr Glucocorticoide aber weniger Mineralocorticoide als die wasserlöslichen Extrakte. Im Handel sind folgende Präparate: Pancortex (+ Vitamin C), Cortineurin, Cortigen und Cortidyn.

11-DESOXYCORTICOSTERON :

STEIGER und REICHSTEIN gelang 1937 zum ersten Mal die Synthese des 11-Desoxycorticosterons (DOC) aus Stigmasterin (11). Ein Jahr später erkannte man, daß dieses Hormon eine besonders ausgeprägte Wirkung auf die Erhaltung von Na und Wasser hat (13).

Inzwischen hat sich herausgestellt, daß man die Aktivität der Steroidhormone durch Veresterung oder durch Veränderung ihrer physikalischen Zustandsart steigern kann.

MIESCHER wies zum ersten Mal darauf hin, daß die Azetat-, Palmitat- und Butyratester von DOC wirksamer sind als das reine DOC. THORN hat die Standarisierung der DOC-Therapie bei Addison eingeführt. (339)

Zur Zeit stehen folgende Präparate von DOC zur Verfügung:

1. Desoxycorticosteronazetat (DOCA) in Sesam- oder Erdnußöl zur intramuskulären Injektion.
2. DOCA in Preßlingen von 75 - 125 mg zur subcutanen Implantation.
3. DOCA in Propylenglykol in Tablettenform für die sublinguale Applikation. In dieser Form ist es nur $\frac{1}{3}$ so wirksam als das i.m. injizierte DOCA.
4. DOC als mikrokristalline, wässrige Suspension des Trimethylazetates. Damit erreicht man i.m. inj. eine 4-wöchige Depotwirkung.
5. DOC als wasserlösliches Glykosid zur intravenösen Injektion.

Ad 1.) DOCA in Öl :

Bald nachdem der therapeutische Wert des DOC bekannt geworden war, wurde es, tief i.m. injiziert, das Mittel der Wahl bei der Behandlung des Morbus Addison (340, 341). Die durchschnittliche Dosis betrug 1 - 3 mg/die, größere Dosen von 5 mg sind nur in ungewöhnlichen Fällen und in der Krise notwendig (342).

Später gab man das DOC i.m. nur noch, um die tägliche Erhaltungsdosis festzustellen. Es wurde dann mit Tablettenimplantationen weiterbehandelt.

Die Präparate von DOCA in Öl enthalten 5 mg Hormon pro ccm. Im Handel sind: Percorten (Ciba), Cortiron und Cortate (Schering), Cortenil (Hoechst) und DOCA (Roche-Organon Inc.).

Ad 2.) DOCA-Tabletten zur Implantation :

Die Hormonsubstitution bei Addison durch Implantation von Tabletten bietet folgende Vorteile:

Die Hormonaufnahme des Organismus ist konstanter. Dadurch erhält man einen besseren Nutzeffekt und spart Hormonsubstanz ein. Außerdem fühlen sich die Patienten wohler als unter den täglichen, lästigen Injektionen.

Diese Form der Substitution ist in den letzten Jahren am meisten angewandt worden und hat viel zur Besserung der Prognose der NNR-Insuffizienz beigetragen (343).

Im Handel sind Tabletten (Preßlinge) zu 75 und zu 125 mg. Die tägliche Absorptionsmenge einer Tablette zu 125 mg beträgt 0,3 - 0,4 mg DOCA. Das entspricht in der Stoffwechselwirksamkeit einer täglichen Injektion von 0,5 mg DOCA in Öl.

Die Differenz entsteht durch den ca. 25% besseren Nutzeffekt, der durch die kontinuierlichere Absorption bei den Tabletten-Implantaten erzielt wird (344).

Von den Tabletten zu 75 mg werden täglich etwa 0,24 mg absorbiert. Diese Menge entspricht in der Wirkung einer Injektion von 0,05 ccm DOCA in Öl (345).

Der Hormonbedarf der Addison-Patienten wird zunächst durch tägliche Injektionen von DOCA in Öl festgestellt und dann erfolgt die endgültige Einstellung mit Tabletten. Die Wirkungsdauer eines solchen Preßlings beträgt 8 - 12 Monate. (Siehe auch unter Therapie des M. Addison.)

Tablettenpräparate von DOCA zur Implantation sind im Handel als Cortenil (Hoechst), Cortiron (Schering).

Ad 3.) DOCA-Präparate zur intraoralen und sublingualen Anwendung:

Die sublingualen Präparate werden in Tropfenform gegeben, wobei das Hormon in Propylenglykol und Alkohol gelöst ist. Um den Patienten den üblen Geschmack zu ersparen, ging man dazu über, feste Tabletten in einer Propylenglykol-Wachsmasse zu verabreichen, die, neben der Zunge liegend, durch die Mundschleimhaut hindurch absorbiert werden.

Für diese Applikationsart hat sich vor allem ANDERSON (345) eingesetzt. In vergleichenden Untersuchungen wurde festgestellt, daß 5 mg DOCA sublingual dieselbe Wirkung haben wie 1 mg DOCA, das von s.c. implantierten Tabletten absorbiert wird. ANDERSON gibt die durchschnittliche Erhaltungsdosis bei Addison-Kranken mit 4,8 mg/die in mehreren Einzeldosen für das sublinguale DOCA an.

Nachteile dieser Behandlungsart sind die häufige Einnahme und der teilweise unangenehme Geschmack der Präparate.

In der Addison-Krise ist diese Applikationsart nicht angebracht.

Ad 4.) Mikrokristallinische Suspension von DOC-Trimethyl-Azetat :

DOC-Trimethylazetatester wurde zum ersten Mal von WIELAND und seinen Mitarbeitern (346) dargestellt und hat eine ausgesprochen pro-trahierte Wirkung beim Menschen (347) und im Tierversuch (348, 349). Es wird i.m. injiziert.

Bei dem Präparat handelt es sich um eine mikrokristalline Suspension von DOC-Trimethylazetat in einer isotonischen Kochsalzlösung, welcher Methylzellulose und Tween 20 als suspendierende Agentien zugesetzt werden. Eine durchschnittliche Größe der Kristalle von 50 Mikrons garantiert eine einwandfreie Injizierbarkeit.

Ausgedehnte klinische Erprobung hat inzwischen gezeigt, daß das DOC-Trimethylazetat (DOC-TMA) geeignet für die Substitutions-therapie bei Addison ist (350, 351).

Die Wirkung, in Form einer maximalen NaCl-Retention, stellt sich innerhalb von 48 Stunden nach der Injektion ein. Die durchschnittliche Wirkungsdauer einer Injektion beträgt ca. 5 - 6 Wochen, da etwa $1/30$ - $1/50$ der injizierten Menge täglich absorbiert werden. Eine Dosis von 30 mg i.m. garantiert also dem Patienten eine tägliche Hormonzufuhr von 0,6 - 0,8 mg. Am besten injiziert man monatlich einmal. So werden am ehesten alle Zwischenfälle, die durch eine unzureichende Hormonzufuhr hervorgerufen werden können, vermieden.

Die Vorteile der DOC-TMA-Anwendung sind einleuchtend:

Die relativ seltene Injektion, Vermeidung des chirurgischen Eingriffes zur Tablettenimplantation und die bessere Variationsmöglichkeit in der Hormonzufuhr.

Im Handel sind Percorten M (Ciba) und Cortenil (Hoechst).

Ad 5.) Desoxycorticosteron-Glykosid :

DOC-Glykosid wurde zum ersten Mal von MIESCHER (352) beschrieben. Es ist besser wasserlöslich als freies DOC oder der Azetatester. Das Präparat ist als 1%ige Lösung in 10%iger Glukoselösung erhältlich, die außerdem noch zur Stabilisierung 10% Azetamid enthält. DOC-Glykosid wird i.v. oder i.m. injiziert.

In Tierversuchen fand man, daß der Effekt bei DOC-Glykosid schneller einsetzt als bei DOC in Öl, daß er aber auch schneller wieder zurückgeht (353).

SWINGLE zeigte, daß ein adrenaletomierter Hund mit 300 mg DOC-Glykosid pro Tag ohne sonstige Therapie lange Zeit am Leben erhalten werden kann (354).

DOC-Glykosid wird zur Behandlung in der Addison-Krise verwandt, dabei werden Dosen von 100 - 300 mg gegeben. Nach den Erfahrungen von THORN ist aber die Wirkung derartig hochdosierter Hormongaben nicht viel intensiver, als die einer täglichen i.m. Injektion von 15 - 20 mg DOCA in Öl.

Im Handel sind folgende Präparate: Percorten (Ciba) und Cortiron (Schering).

CORTISON :

Die erste Teilsynthese des Cortisons gelang 1943 LARDON (14). KENDALL führte 1946 die vollständige Synthese durch (355). Gegen Ende des Jahres 1948 standen endlich für den klinischen Gebrauch größere Mengen des Hormons zur Verfügung, hergestellt von der Firma Merck nach SARRET und KENDALL.

Heute findet das Cortison in folgenden Formen Anwendung:

- 1.) Als Azetat-Ester für die perorale Applikation in Form von Tabletten zu 5 oder 25 mg.
- 2.) Als mikrokristalline Kristallsuspension in physiologischer Kochsalzlösung (Kristallgröße 0,01 mm) zur intramuskulären Injektion in Ampullen à 25 mg oder 50 mg/ccm. Außerdem sind noch suspendierende Agentien enthalten (Polyoxyaethylensorbitanmonooleat und Methylzellulose).
- 3.) In Form von Azetat-Preßlingen zur Implantation für die Dauersubstitution bei M. Addison.
- 4.) Cortison in intravenös injizierbarer Form.

Außer den bisher beschriebenen Applikationsarten gibt es noch folgende für Cortison: Tropfen in den Konjunktivalsack, direkte Injektion in die Körperhöhlen (Gelenke, Burssen, Pleura-, Pericardial- und Peritonealraum), in Salbenform auf die Haut verrieben und als Spray für die oberen Luftwege.

Bei der intramuskulären Injektion geht die Resorption der mikrokristallinen Suspension so langsam vor sich, daß man kaum eine Erhöhung des Hormonspiegels im Blut feststellen kann (356).

Die Wirkungsdauer einer solchen Injektion beträgt ca. 24 Stunden oder etwas mehr, wobei die ersten klinischen und Stoffwechselveränderungen bereits nach 3 - 4 Stunden eintreten, der Höhepunkt dieser Veränderungen liegt bei 8 - 12 Stunden nach der Injektion.

Um eine rasche und anhaltende Wirkung zu erzielen, injiziert man am besten alle 8 - 12 Stunden. Für die Substitutionstherapie kommt man mit Injektionen alle 24 Stunden aus.

Nach längerer Cortisonzufuhr kommt es offenbar zu einer Kumulation des Hormons, da nach Absetzen des Hormones dessen Wirkungen noch einige Tage anhalten.

Die klinische und Stoffwechselwirksamkeit des Cortisons bei oraler (buccal oder sublingual) Anwendung ist erwiesen. (357, 358).

Man hat nun vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit oral und intramuskulär gegebenen Cortisons durchgeführt. Dabei fand sich bei gleichen Dosierungen dieselbe, ungefähr gleich starke Wirkung beider Anwendungsarten (Thorns clinical dosage-equivalence ratio of orally to intramuscularly given hormone). Ein Unterschied bestand nur im zeitlichen Wirkungseintritt und in der Wirkungsdauer. Als Maß dienten der Abfall der Eosinophilen und die Elektrolytausscheidung bei Addison-Patienten (358). Intramuskulär injiziertes Cortison hat eine verzögerte, kumulierende Wirkung im Gegensatz zu dem oral zugeführten Cortison, das schneller und intensiver, aber nur kurz wirkt. Es scheint jedoch das i.m. injizierte Cortison eine etwas stärkere Elektrolytwirkung zu haben, was wahrscheinlich mit der langsamen, kontinuierlichen Absorption und der damit verbundenen besseren Wirkung auf die Tubuli der Niere zusammenhängt. Anscheinend aus dem gleichen Grund übt das i.m. injizierte Cortison auch eine etwas stärkere Hemmwirkung auf die Hypophyse aus (359).

Die Unterschiede der beiden Anwendungsarten scheinen also im Wesentlichen auf einer unterschiedlichen Absorption zu beruhen. Aus diesen Gründen empfiehlt sich bei der oralen Cortisontherapie eine häufige Einnahme des Hormons. Der Wirksamkeit der täglichen intramuskulären Injektion entspricht die perorale Einnahme alle 6 Stunden.

Der Vorteil des oral gegebenen Cortisons liegt darin, daß man bei

akuten Zuständen einer NNR-Insuffizienz rasch einen hohen Corticosteroidspiegel im Blut erzeugen kann.

Patienten mit Zeichen einer Steroidhormon-Überdosierung gibt man besser orales Cortison, da man so ein Persistieren der Wirkung vermeiden kann, wie es bei i.m. injiziertem Cortison beobachtet wurde.

Für die Substitutionsbehandlung bei M. Addison eignen sich besonders Cortisonazetat-Tabletten zur Implantation. Das optimale Gewicht einer Tablette liegt bei 1,0 - 1,5 g, die tägliche Absorption beträgt ungefähr 10 mg und die klinische Wirkungsdauer liegt bei ca. 5 Monaten.

Es besteht praktisch kein Wirkungsunterschied zwischen der Anwendung von Implantaten und der peroralen oder intramuskulären Applikation, jedoch eignet sich die Implantationsbehandlung besonders für die nicht stationären Patienten. Die intravenöse Anwendung von Cortison stellt das Mittel der Wahl in Krisenzuständen dar. Der Hauptvorteil liegt bei dieser Methode in der raschen Erhöhung des Plasma-Corticoidspiegels und der damit verbundenen schnellen und intensiven Stoffwechselwirkung. Außerdem kann das Hormon auf diese Weise auch Bewußtlosen zugeführt werden, wenn eine perorale Applikation nicht mehr möglich ist.

HYDROCORTISON :

Das Hydrocortison unterscheidet sich chemisch vom Cortison nur dadurch, daß es statt einer Keto-Gruppe eine Hydroxylgruppe trägt. Die physiologischen und pharmakologischen Wirkungen sind qualitativ ähnlich denen des Cortisons. Die Substanz ist jedoch stärker wirksam als Cortison.

In folgenden Formen steht das Hydrocortison für die klinische Anwendung zur Verfügung:

1. Hydrocortison als Azetat-Ester in Tabletten á 20 mg zur oralen Applikation.
2. Das in 80%igem Äthylalkohol gelöste Hydrocortison wird mit physiologischer Kochsalzlösung oder 5%iger Traubenzuckerlösung nach eigenem Ermessen verdünnt und langsam 10 mg/Stunde, infundiert.

3. Hydrocortison-Hemisuccinat kann auch in konzentrierter Form intravenös und intramuskulär injiziert werden.
4. Hydrocortison als mikrokristalline Suspension zur intramuskulären Injektion in physiologischer Kochsalzlösung mit 0,9%igem Benzylalkohol als Konservierungsmittel und mit geringen Zusätzen von Polyoxyaethylensorbitanmonooleat und Natriumcarboxymethyl-Zellulose als suspendierende Agentien.

Hydrocortison in mikrokristalliner Form ist besonders auch für die intraartikuläre Injektion bei nicht infektiösen Gelenkserkrankungen geeignet.

Hydrocortison peroral gegeben wird rascher absorbiert als das Cortison. Die Dauertropfinfusion von Hydrocortisonazetat ist die Methode der Wahl, wenn man möglichst schnell einen hohen Hydrocortisonspiegel im Blut erzeugen will, wie zum Beispiel in der Addison-Krise.

Hydrocortisonazetat-Tabletten sind ungeeignet für eine Dauersubstitutionstherapie bei M. Addison, da sie zu rasch absorbiert werden.

HALOGENISIERTE DERIVATE DES HYDROCORTISONS : FLUOROHYDROCORTISON UND CHLOROHYDROCORTISON

FRIED und SABO (360) synthetisierten 1954 das 9- α -Fluorohydrocortison. Nach THORN (361) hat es eine 20-fach stärkere Glucocorticoidwirkung als das Hydrocortison, die Mineralaktivität kommt der des Aldosterons nahe.

Fluorohydrocortison wird als Azetat in Tablettenform hergestellt (à 2 mg) und per os gegeben.

Es scheint für die Therapie des M. Addison besonders geeignet zu sein, da es sowohl mineralocorticoide als auch glucocorticoide Eigenschaften hat und da es die Ausscheidung der Steroide im Urin nicht beeinflußt. Dieser letzte Punkt ist darum wichtig, weil man auch noch nach Beginn der Therapie Tests auf die Funktionsreserve der NNR mit Bestimmung der Urinsteroide durchführen kann.

Das Chlorohydrocortison gleicht in seiner physiologischen und pharmakologischen Wirksamkeit dem Fluorohydrocortison sowohl qualitativ als auch quantitativ, so daß es nicht besonders besprochen wird.

Zur Zeit sind nur amerikanische Präparate des Fluorohydrocortisons im Handel (Squibb Florinef-Tablets).

Da Fluor evtl. zur Tetanie und zur Schilddrüseninsuffizienz führen kann, ist vielleicht das Chlorohydrocortison vorzuziehen.

PREDNISON (Dehydrocortison) UND PREDNISOLON (Dehydro-Hydrocortison) :

Die klinische Erfahrung hat gezeigt, daß kein wesentlicher Wirkungsunterschied zwischen den beiden Hormonen besteht, sie sollen deshalb zusammen besprochen werden.

Als im Jahre 1955 durch mikrobiologische Dehydrierung von Cortison das den Glucocorticoiden nahestehende Prednison dargestellt worden war, versprach man sich von dieser neuen Substanz eine ähnliche bedeutungsvolle Wende in der Therapie der NNR-Insuffizienzen wie 1935, als das DOC entwickelt worden war.

Die inzwischen mitgeteilten Behandlungsergebnisse sind in dieser Hinsicht widerspruchsvoll.

Prednison ist ein Steroid, das nicht von der NNR produziert wird. Es unterscheidet sich vom Cortison durch eine Doppelbindung zwischen C - 1 und C - 2 im Ring A des Cyclopentanoperhydrophenantren-Systems und ist ein weißes, geruchloses kristallinisches oder amorphes Pulver mit einem Schmelzpunkt von 232 Grad C.

Prednison bzw. Prednisolon steht heute für die Therapie in folgenden Formen zur Verfügung:

1. In Tabletten á 5 mg Prednison
2. Als Perlen á 1 mg Prednison
3. Als Prednisolon-Natrium-Succinat (lyophilisiert). In dieser Form wird es kurz vor der Injektion (i.v.) in Aqua bidest. aufgelöst.
4. Prednisolon-Azetat als mikrokristalline Suspension in Ampullen zu 10 und 25 mg zur intramuskulären Injektion.
5. In Salbenform mit und ohne antibiotischem Zusatz.

Prednison hat, verglichen mit Hydrocortison eine etwa 3-fach stärkere Glucocorticoidwirkung, eine Mineralocorticoidwirkung fehlt völlig. Diese Eigenschaften lassen das Prednison besonders in solchen Fällen

geeignet erscheinen, in denen man gerade auf diese Glucocorticoidwirkung Wert legt, so z.B. bei einer antirheumatischen Behandlung. Parallel mit der starken Glucocorticoidwirksamkeit geht eine besonders ausgeprägte Hemmwirkung auf die ACTH-Abgabe des HVL.

Aus den bisher veröffentlichten Behandlungsergebnissen läßt sich noch nichts Endgültiges über die Bedeutung von Prednison für die Substitutionstherapie bei M. Addison sagen, es scheint aber nicht sehr günstig in dieser Hinsicht zu wirken (siehe unter Therapie des M. Addison). Im Handel ist Prednison (auch Metacortandrazin genannt) als Decortin (Merck), Ultracorten (Ciba) und als Deltacortril (Pfizer).

ALDOSTERON :

Aldosteron steht bis jetzt noch nicht in größerem Umfange für die klinische Anwendung zur Verfügung. Es werden zur Zeit Therapieversuche mit amerikanischen Präparaten in den Kliniken unternommen.

Von MACH und FABRE wurde bereits über hervorragende Erfolge bei der Behandlung von Addison-Kranken mit Aldosteron berichtet (26).

Zur therapeutischen Beeinflußbarkeit der Nebennierenrindeninsuffizienz

Alle bisher referierten Kenntnisse von der Physiologie, der Pathologie und der Klinik der Nebennierenrinde sind Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung der verschiedenen Formen von Nebennierenrinden-Insuffizienz.

DIE THERAPIE DES MORBUS ADDISON (chronische, primäre, absolute Nebennierenrinden-Insuffizienz) :

Während früher die Prognose des Morbus Addison absolut infaust war, gewährte die Einführung des DOC in die Therapie 1938 den Patienten zum ersten Male etwas bessere Lebensaussichten, wenn auch noch in sehr begrenztem Umfange. Durch die stürmische Entwicklung auf dem Gebiete der Biochemie stehen heute hormonell hochaktive, synthetische NNR-Hormone zur Verfügung, die die Lebenserwartung der

Addison-Patienten derjenigen der gesunden Menschen weitgehend angleichen. Die günstigen Behandlungsaussichten rechtfertigen sogar die totale, bilaterale Adrenalektomie, wenn eine strenge Indikation dazu gegeben ist.

Ziel der Substitutionsbehandlung wird es sein, die Symptome der NNR-Insuffizienz zum Verschwinden zu bringen und dem Patienten seine volle Leistungsfähigkeit wieder zu geben.

Dieses Ziel erreicht man in erster Linie dadurch, daß man dem Organismus die fehlenden Hormone zuführt.

Am besten bewährt hat sich bei der Substitutionsbehandlung mit Steroidhormonen die kombinierte Therapie mit Cortisonazetat und DOCA. Folgende Standardtherapie ist heute allgemein gebräuchlich:

Täglich 2 mal (um 8 und um 15 Uhr) 12,5 mg Cortisonazetat per os und monatlich 50 - 60 mg DOC-Trimethylazetat intramuskulär.

Patienten nach totaler, bilateraler Adrenalektomie benötigen im allgemeinen etwas mehr:

Täglich 37, 5 - 50 mg Cortisonazetat per os und monatlich 50 mg Depot-Desoxycorticosteron.

Da nun der Hormonbedarf bei den verschiedenen Addison-Patienten unterschiedlich ist, muß jeder Patient auf die für ihn notwendige Dosis eingestellt werden.

THORN gibt dafür folgende Methode an:

Zunächst sucht man die für den Patienten notwendige DOCA-Dosis zu ermitteln. Man beginnt mit der Injektion von öllöslichem DOCA 2 mg intramuskulär pro Tag. Diese Dosis wird jeden dritten Tag um 0,5 mg gesteigert.

Dabei werden laufend Blutdruck, Körpergewicht, Hämatokritwert, Herzgröße und die etwaige Ausbildung von Ödemen kontrolliert.

Bei langsamer Steigerung der täglichen DOCA-Dosis treten dann allmählich Zeichen der Überdosierung auf: Der Blutdruck steigt, das Körpergewicht nimmt zu, der Hämatokritwert zeigt eine Zunahme des extrazellulären Flüssigkeitsvolumen an, das Herz nimmt an Größe zu und es kommt zur Ödembildung.

Man soll es jedoch nicht bis zu Kopfschmerzen, Hypertonie, Muskel-

krämpfen, Muskelschwäche und EKG-Veränderungen im Sinne einer Hypokaliaemie kommen lassen. Man reduziert vorher schon die tägliche Dosis um 0,5 mg solange, bis Blutdruck, Körpergewicht, Hämatokritwert und Herzgröße wieder Normalwerte erreicht haben.

Die Erhaltungsdosis wird dann nochmals um 0,5 mg kleiner gewählt. Das so entstandene Hormondefizit kann der Patient, den jeweiligen Bedürfnissen angepaßt, mit Kochsalztabletten (3 g /die durchschnittlich) korrigieren. Dadurch werden Überdosierungserscheinungen auf jeden Fall vermieden. Entsprechend der Menge, die der Patient täglich an öllöslichem DOCA benötigt, geht man dann über zur intramuskulären Injektion von DOC-Trimethylacetat einmal im Monat. Da pro Tag etwa $1/30 - 1/50$ der injizierten Menge absorbiert werden, kann man errechnen, welche Gesamtmenge injiziert werden muß, damit der Patient einen Monat lang täglich die für ihn notwendige Hormonmenge erhält (bei 30 mg ca. 0,6 - 0,8 mg pro Tag). Am besten gibt man monatlich eine Injektion, damit alle Zwischenfälle vermieden werden, die durch eine unzureichende Hormonzufuhr entstehen können. Nachdem in der beschriebenen Weise die Einstellung auf die Erhaltungsdosis mit DOCA erfolgt ist, versucht man einen Monat lang, ob sich durch zusätzliche Cortisongaben eine weitere Besserung des Zustandes erreichen läßt. (12,5 - 25 mg Cortison pro Tag) Danach entscheidet man, ob der Patient mit DOCA allein oder mit DOCA und Cortison behandelt werden soll.

Diese etwas umständliche und zeitraubende Methode wird jedoch in den meisten Fällen heute kaum noch durchgeführt. Man unternimmt im allgemeinen gleich einen Versuch mit der oben angegebenen Standarddosis, die dann, den jeweiligen Verhältnissen angepaßt, variiert werden kann. (362, 363, 364, 365, 366)

Eine früher vielfach angewandte Methode der Dauersubstitution ist die Implantation von DOCA-Tabletten. Vor der Implantation müssen die Patienten ca. 3 Monate lang mit täglichen Injektionen von DOCA in Öl zufriedenstellend einreguliert gewesen sein. Dann implantiert man für je 0,5 mg DOCA in Öl (1 ccm der üblichen Handelspräparate = 5 mg) eine Tablette von 125 mg, das heißt, ein auf 0,3 ccm DOCA in Öl eingestellter Patient bekäme drei Tabletten.

Sollte man bei dieser Rechnung auf mehr als auf 3 Tabletten kommen, so implantiert man immer eine Tablette weniger als die errechnete

Zahl ausmacht. Die Wirkungsdauer einer solchen Implantation beträgt ca. 8 - 10 Monate. Da man immer etwas unter der errechneten Hormondosis bleibt, hat man einen Spielraum, der bei Bedarf mit zusätzlichen Gaben von Kochsalz ausgeglichen wird. So kann man Überdosierungserscheinungen auf jeden Fall vermeiden. Sollten sie trotzdem auftreten, so gibt man 8 - 12 ccm einer 20%igen Kaliumzitratlösung pro Tag.

Am Ende der Wirkungsperiode einer Implantation kann es zum Absinken des Blutdrucks kommen. Wenn Mattigkeit, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme auftreten, versucht man, ohne auf weitere Symptome einer NNR-Insuffizienz zu warten, den Zustand mit Kochsalz und intramuskulären Hormoninjektionen (1 mg DOCA/die) zu bessern, bis der Zeitpunkt für die nächste Tablettenimplantation gekommen ist. Bei jeder Wiederholung der Implantation muß der Patient auf die Erhaltungsdosis neu einreguliert werden.

Nach THORN brauchen gut über die Hälfte aller Addison-Patienten, die mit DOCA-Implantationen behandelt werden, zusätzlich Cortison (12,5 - 25 mg/die per os oder i.m.).

Nachteile der Implantationsmethode sind: Es ist ein, wenn auch kleiner, chirurgischer Eingriff zur Einbringung der Tabletten notwendig, die Hormonabgabe ist nicht genau kontrollierbar und es kann zu Überdosierungserscheinungen kommen. (367, 368, 369)

Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Behandlungsmethoden der NNR-Insuffizienz mit NNR-Hormonen in Form von Depotpräparaten, die über lange Zeit wirksam sind, stehen die Behandlungsarten, die man als "day to day management" bezeichnen kann.

JAILER (370) gibt bei Addison täglich 12,5 - 50 mg Cortison und 5 - 40 mg Hydrocortison per os, außerdem, wenn es notwendig erscheint, noch kleine Dosen DOCA.

LUKENS stellte 69 wegen Hypertonie zum Teil total, zum Teil subtotal adrenaletomierte Hypertoniker mit 25 mg Cortison pro Tag und 1 mg DOCA jeden 3. Tag ausreichend ein (371).

In letzter Zeit ist immer häufiger über die günstigen Behandlungsergebnisse mit den Halogenderivaten des Hydrocortisons bei M. Addison berichtet worden.

So konnte THORN einen Patienten mit 0,25 mg Fluorhydrocortison

per os pro Tag allein ohne sonstige Hormongaben ausreichend einstellen. Die Addisonsymptome gingen zurück und der Patient wurde wieder voll leistungsfähig. Die meisten von THORN mit Fluorohydrocortison behandelten Patienten brauchten jedoch zu den 0,25 mg Fluorohydrocortison noch ca. 2,5 mg Cortison zusätzlich (372). Aus den Untersuchungen von RENOLD geht hervor, daß bei Steigerung der Dosierung des Fluorohydrocortisons der Glucocorticoideffekt mehr zunahm als der Mineralocorticoideffekt. Das bedeutet aber schon bei kleinen Dosen einen optimalen Effekt des Fluorohydrocortisons auf den Mineralhaushalt. Nach RENOLD läßt diese Eigenschaft des Fluorohydrocortisons es besonders geeignet für die Verwendung bei der NNR-Substitution erscheinen (373).

Über ausgezeichnete Behandlungserfolge mit 9-alpha-Fluorohydrocortison bei M. Addison berichtet HAMWI. Er konnte einen 7 Jahre alten Jungen nach Adrenalektomie nur mit Fluorohydrocortison (0,5 mg/Tag per os) zufriedenstellend substituieren. Zwei weitere Patienten mit Unterfunktion der NNR konnte er in der gleichen Weise einstellen, ohne jede sonstige Behandlung (374).

In vergleichenden Untersuchungen über die Wirksamkeit von 9-alpha-Fluorohydrocortison und Cortison bei der Substitutionstherapie des NNR-Ausfalles geben GAROD und seine Mitarbeiter als optimale Einstellung 20 - 25 mg Cortison/Tag und zusätzlich 0,5 mg Fluorohydrocortison. Dabei fühlen sich die Patienten nach Angaben der Verfasser am wohlsten und benötigen kein Kochsalz außerdem (375).

Die Vorteile der Fluorohydrocortisontherapie bei Addison sind folgende: Es sind keinerlei operative Implantationen oder Injektionen mehr notwendig, da das Fluorohydrocortison auf dem einfachsten Wege per os genommen werden kann. Durch die tägliche Einnahme ist eine bessere Anpassung an einen veränderten Hormonbedarf möglich, und schließlich erfordert die hohe Wirksamkeit des Hormones nur noch geringe Mengen sowohl von Fluorohydrocortison als auch von Cortison. Es bleibt noch abzuwarten, ob das Fluorohydrocortison sich auf die Dauer dem DOC-Trimethylenazetat mit Cortisonazetat in Kombination als überlegen erweisen wird (376, 377, 378).

Eine Reihe von Addison-Patienten konnten nur mit Prednison ohne sonstige Hormonbehandlung ausreichend substituiert werden und fühl-

ten sich wohler als unter der kombinierten DOCA-Cortison-Therapie. Das ist erstaunlich, da man weiß, sowohl aus der klinischen Erfahrung als auch aus Tierexperimenten, daß das Prednison keine mineralocorticoide Wirkung hat.

In 6 Fällen von Morbus Addison, drei davon mit NN-Tuberkulose und drei Fälle unbekannter Genese, gaben KÜCHMEISTER und seine Mitarbeiter zunächst 30 - 40 mg Decortin/Tag, später 15 - 20 mg/Tag. Eine besondere Diät war dabei nicht notwendig, die Patienten blieben in dieser Weise eingestellt und fühlen sich subjektiv wohl. (379) WEISSBECKER verabfolgte bisher bei NNR-Insuffizienz täglich buccal 12,5 - 25 - 50 mg Cortison und 2 mg DOCA pro Tag. Jetzt berichtet er über 8 Addison Patienten, die mit Decortin allein in Dosierungen von 10 - 30 mg pro Tag besser eingestellt sind, als mit der kombinierten DOCA-Cortison-Therapie. Vor allem konnte er die häufig unter DOCA auftretenden Nebenerscheinungen (Hypertonie und Wasserretention) auf diese Weise vermeiden. "Decortin ist damit wohl das zur Zeit beste Mittel zur Einstellung und Dauertherapie des Morbus Addison" (wörtlich zitiert nach L.WEISSBECKER). (380)

OVERZIER berichtet über seine Erfahrungen bei der Behandlung von 3 Addison-Patienten mit Prednison. Dabei beobachtete er bei einer Dosierung von 15 mg Decortin/die und zusätzlichen Gaben von Vitamin C eine Besserung des subjektiven Wohlbefindens sowie eine Normalisierung der Laborbefunde und normalen Ausfall der Belastungstests, sogar die Pigmentierung hellte in einem Fall stark auf. Die Patienten blieben weiter gut eingestellt. Beide Hydrocortison- und Cortisonderivate (Prednisolon und Prednison) erwiesen sich als gleich wirksam, eine Gewöhnung konnte der Verfasser nicht feststellen (381).

Ebenfalls positiv spricht sich PAQUALINI für die Behandlung des Addison mit Prednison aus. Er gab in einem Fall von M.Addison, der vorher unzureichend mit DOCA und Cortison eingestellt gewesen war, zunächst 40 mg, später 30 mg und dann nur noch 10 mg Prednison pro Tag, es trat eine allgemeine Besserung des Zustandes des Patienten ein, Überdosierungserscheinungen wurden nicht beobachtet (382).

HUDSON konnte 5 von 80 Patienten, die wegen Carcinommetastasen total adrenaletomiert worden waren, mit 30 mg Prednison/Tag ohne sonstige Therapie gut einstellen. Ein Patient, der vor drei Jahren total adrenaletomiert worden war, war gegen eine kombinierte Corti-

son-Hydrocortison-DOCA-Therapie resistent geworden. Er ließ sich auf die Dauer mit 150 mg Prednison/Tag ohne sonstige Therapie ausreichend einstellen (383).

Im Gegensatz zu den bisher geschilderten, günstigen Behandlungsergebnissen bei NNR-Insuffizienz mit Prednison stehen die Berichte einiger anderer Autoren über ihre Erfahrungen.

Gegen die Möglichkeit, einen Morbus Addison allein mit Prednison zu behandeln, sprechen die Behandlungsergebnisse von APPEL. Er fand in 2 Fällen unter alleiniger Prednisonbehandlung (15 - 40 mg/die) ein Entgleisen des Mineralhaushaltes, das sich nur durch zusätzliche DOCA-Gaben korrigieren ließ (15 - 40 mg). Die Patienten wurden schließlich gut eingestellt mit 2 mal 5 g Diadreson (Organon-Holland) und monatlich 50 mg DOCA-Depot entlassen (386).

STUHLFAUT und seine Mitarbeiter sowie DE GENNES sprechen sich ebenfalls gegen die alleinige Substitution bei Morbus Addison mit Prednison aus. STUHLFAUT empfiehlt eine Kombination von 5 - 20 mg Prednison mit 2 - 3 mg DOCA buccal pro Tag. Statt des letzteren kann auch alle drei Wochen eine Ampulle Depot-Cortiron (Schering) 4 100 mg gegeben werden (384, 385).

Nach HENI ist Prednison allein für die Behandlung des schweren und mittelschweren Morbus Addison ungeeignet. Er beobachtete bei drei Patienten, die total adrenalectomiert worden waren, bei Verabreichung von 15 mg Prednison/Tag, was ungefähr einer Dosis von 45 - 60 mg Cortison entspricht, das Auftreten von ausgesprochenen NNR-Insuffizienzerscheinungen. Auch durch zusätzliche Gabe von 3 mg Kochsalz/Tag änderte sich dieser Zustand der Patienten nur wenig. Da der Verfasser Erhöhungen der Prednisondosis über 15 mg/Tag schädlich für den Patienten hält, empfiehlt er eine Prednison-DOCA- oder Prednison-Fluorohydrocortison-Kombinationstherapie. HENI sieht einen Vorteil des Prednisons gegenüber dem Cortison darin, daß es nicht zu einem Kalium-Verlust führt, andererseits fördert das Prednison die Wasserdiurese weniger gut. Für die Behandlung leichterer Formen von NNR-Insuffizienz hält HENI das Prednison für besonders ungeeignet, da es eine starke Hemmwirkung auf die ACTH-Produktion des Hypophysenvorderlappens hat (156).

MACH und FABRE berichten über 2 Fälle von Morbus Addison, die vorher mit einer Kombination von Cortison und DOCA ausreichend substituiert worden waren. Sie setzten diese Behandlung ab und gaben nach Auftreten der ersten typischen Addison-Symptome 6 Tage lang Aldosteron in abfallender Dosierung (300, 300, 200, 200, 150, 150 g/die). Eine Stunde nach der ersten Injektion verschwanden alle Symptome, das subjektive Wohlbefinden der Patienten steigerte sich, besonders in Bezug auf die geistige Regsamkeit. Die Addison-Pigmentierung war schon nach wenigen Tagen unter Aldosteron mehr zurückgegangen als nach monatelanger Cortisontherapie. Der Blutdruck stieg nicht über pathologische Werte an, es kam zu keiner Wasserretention. 7 - 8 Stunden nach Absetzen des Aldosterons traten alle Addison-Symptome wieder auf. (26)

Zur Zeit liegen noch keine weiteren Erfahrungsberichte über die Addison-Behandlung mit Aldosteron vor.

Zu der Frage, ob man durch die alleinige Gabe eines Hormones einen Nebennierenrindenausfall ausreichend kompensieren kann:

Von besonderem Interesse für die Therapie der NNR-Insuffizienz ist die Frage, in wie weit die Gabe eines einzigen Steroidhormones allein ausreicht, den Ausfall der NNR ausreichend zu kompensieren. Es sind immer wieder Fälle von NNR-Insuffizienz beschrieben worden, bei denen die Substitution mit einem einzigen Hormon alle Ausfallserscheinungen beseitigte.

Theoretisch wäre zu erwarten, daß man nur dann alle Ausfallserscheinungen bei NNR-Insuffizienz beseitigen kann, wenn man alle die Hormone zuführt, die die NNR normalerweise produziert, daß also die Störungen von Seiten des Mineralhaushaltes nur durch Mineralocorticoide und die des Kohlenhydratstoffwechsels im Wesentlichen durch Glucocorticoide beseitigt werden können.

Es wäre auch noch denkbar, daß bei extrem hoher Dosierung z.B. eines Glucocorticoids dessen schwache Mineralaktivität zur Geltung käme, wobei jedoch wieder Überdosierungserscheinungen von Seiten der Glucocorticoidwirksamkeit ein solches therapeutisches Vorgehen auf die Dauer unmöglich machen.

Schließlich besteht noch die Möglichkeit, daß beim Addison-Patienten Reste funktionstüchtigen NNR-Gewebes geblieben sind, deren Hormonproduktion zusammen mit einer ausschließlich mineralo- oder glucocorticoiden Substitution ausreicht, die Stoffwechselregulationen im Gleichgewicht zu halten. In diesem Zusammenhang sind besonders die Behandlungsergebnisse an total, bilateral Adrenalektomierten von Interesse, bei denen mit absoluter Sicherheit kein Rest von NNR-Gewebe mehr erhalten ist, und bei denen man in einem hohen Prozentsatz durch Verabreichung nur eines Hormones zufriedenstellend substituieren konnte. Verständlicherweise sind in solchen Fällen höhere Dosierungen als bei M. Addison notwendig. Es scheint, als ob hier quantitative und qualitative Probleme gleichzeitig eine Rolle spielen und miteinander konkurrieren.

In wie weit der intermediäre Stoffwechsel der einzelnen Steroidhormone im Sinne eines Um-, Ab- oder Aufbaues der Hormone (z.B. in der Leber) zu andern hormonell aktiven Verbindungen, dabei von Bedeutung ist, bleibt noch zu klären.

Außer mit 9-alpha-Fluorhydrocortison und mit Prednison ist es auch mit DOCA oder Cortison allein in vielen Fällen möglich gewesen, bei Addison oder nach Adrenalektomie ausreichend zu substituieren. Fluorhydrocortison und Prednison siehe vorn.

RANDALL mußte bei 46 Patienten, die wegen Mamma- oder Prostatacarcinom total adrenalektomiert worden waren, nur in 2 Fällen auf zusätzliche DOCA-Gaben zurückgreifen, während sich die übrigen mit 2 mal 25 mg Cortison befriedigend einstellen ließen. Mit DOCA allein konnte er dagegen in den meisten Fällen nicht ausreichend substituieren. (387)

Ähnlich lauten die Erfahrungen von BERGENSTAL und HARRISON (388, 389).

FOURMAN berichtet über 8 Patienten mit Morbus Addison, die nur mit Cortison (10 - 25 mg/Tag) eingestellt werden konnten.

L. DE GENNES konnte 10 Addison-Patienten nur mit 10 - 40 mg pro Tag Hydrocortison-Alkohol per os bei normaler Salzzufuhr ohne sonstige Therapie auf die Dauer substituieren (391).

THORN gibt an, daß er nur einige wenige Addison-Kranke mit Cortison allein und zusätzlichen Kochsalzgaben in Bezug auf den Elek-

trolythaushalt gut einstellen konnte. Ähnlich war es bei Patienten des Autors nach bilateraler Adrenalektomie wegen Hypertonus, die nur mit größeren Dosen von Cortison (37,5 - 50 mg) pro Tag und Kochsalz ohne DOCA auskommen konnten (392).

Die meisten Adrenalektomierten und Addison-Kranken brauchen für eine ausreichende Elektrolytregulierung sowohl Cortison als auch DOCA (nach THORN, 393).

In Versuchen mit NNR-losen Hunden konnte SWINGLE zeigen, daß die Zufuhr von Cortison allein genügte, die Hunde in gutem Zustande zu erhalten (394).

Über 5 Jahre konnte BAUM einen Addison-Fall nur durch Implantationen von DOCA-Preßlingen, in Abhängigkeit vom Blutdruck (110 mm Hg), 400 mg alle 1/4 Jahr zufriedenstellend behandeln (395).

THORN, der wohl über die größte Erfahrung in der Therapie der NNR-Insuffizienzen verfügt, gibt an, daß sich gut über die Hälfte aller mit DOCA behandelten Patienten unter der zusätzlichen Zufuhr von Cortison wohler fühlt, und daß rund 1/10 dieser Patienten die bei der alleinigen Gabe von DOCA notwendigen Mengen dieses Hormones nicht vertragen, ohne Ödeme und Hypertension zu entwickeln. Eine Normalisierung des Kohlenhydrat- und Wasserhaushaltes sowie des EEG's konnte er unter alleiniger Mineralocorticoidzufuhr nicht feststellen (396, 397, 398, 399).

Obwohl es, wie aus den vorher angeführten Beispielen hervorgeht, immer wieder Fälle von schwerer NNR-Insuffizienz und totalem Ausfall der NNR gibt, die sich ausreichend nur durch Zufuhr eines einzigen Hormones behandeln lassen, so stimmt doch die Mehrzahl der Autoren darin überein, daß sich die meisten Patienten unter einer kombinierten Mineralo- und Glucocorticoid-Behandlung am wohlsten fühlen.

Zur optimalen Substitution :

Bei einer kombinierten Mineralo- und Glucocorticoid-Behandlung ist man bestrebt, eine optimale Substitutionstherapie in dem Sinne durchzuführen, daß der Patient mit möglichst geringen Hormonmengen in bestmöglichem Zustand gehalten wird.

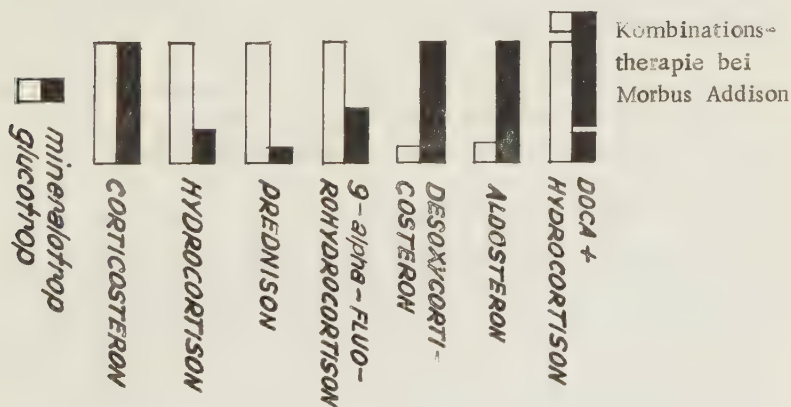
Im Zusammenhang mit dem Problem sind die Untersuchungen von THORN von Interesse, der den Begriff des Sugar-Salt-Indexes geprägt hat.

Unter dem Sugar-Salt-Index eines NNR-Hormones versteht man das Verhältnis der glucotropen zur mineralotropen Wirksamkeit. Wenn man dieses Verhältnis beim Hydrocortison gleich 1 setzt, so verschiebt es sich bei den einzelnen Hormonen je nachdem, welche physiologische Wirksamkeit des Hormones im Vordergrund steht. THORN hat nun, auf Grund seiner Beobachtungen bei Dauertropfinfusionen bei Gesunden und bei Addison-Patienten, die Verhältniswerte für die einzelnen Hormone wie folgt festlegen können:

	Sugar-	Saltactivity	Ratio
Hydrocortison	1	1	1,0
9- α -Fluorohydrocortison	20	50	0,4
Prednisolon	4	1	4,0
Aldosteron	1	50	0,02

(399)

Aus der folgenden Tabelle von SCHÄFER (401) geht der verschiedene therapeutische Schwerpunkt der einzelnen NNR-Hormone hervor:



Der Sugar-Salt-Index stellt eine Möglichkeit dar, die physiologische Wirksamkeit der einzelnen Steroidhormone quantitativ zu erfassen. Damit ist man in der Lage, eine theoretisch optimale Hormonkombination für die Substitutionstherapie zu errechnen, bei der man ein Maximum an Wirkung mit einem Minimum an Substanz erreicht. Am rechten Ende der Tabelle von SCHÄFER wird ein guter Ausgleich der Wirkungen von DOCA und Hydrocortison erkennbar. Damit scheint in der kombinierten Behandlung der NNR-Insuffizienz mit DOCA und Hydrocortison die erstrebenswerte Kombination für eine optimale Substitutionstherapie gegeben zu sein.

Zur ACTH-Behandlung bei leichteren Formen von Morbus Addison :

WEISSBECKER (400) weist auf die Möglichkeit einer regenerativen Heilung des Morbus Addison hin bei entsprechend starkem Reiz auf die Zellen der NN-Rinde.

Als notwendigen Reiz sieht WEISSBECKER die bis zum 20-fachen der Norm gesteigerte ACTH-Produktion bei Morbus Addison an, die man jedoch durch die Substitution mit NNR-Hormonen weitgehend hemmt. Man nimmt so der NNR jegliche Chance zu einer spontanen Regeneration, die WEISSBECKER in einigen Fällen beobachten konnte. Nach Ansicht des Verfassers besteht die Möglichkeit, diese Regeneration durch zusätzliche Gaben von ACTH in kleinen Dosen und unter ständiger Kontrolle zu unterstützen.

Die Therapie des Morbus Addison, der durch andere Erkrankungen kompliziert ist .

MORBUS ADDISON und TUBERKULOSE :

Bei der Häufigkeit der Tuberkulose als Ursache eines Morbus Addison, kommt es nicht selten vor, daß neben der NNR-Insuffizienz noch eine aktive Urogenital- oder Lungentuberkulose besteht. Da die NNR-Hormone und ganz besonders das Cortison einen nachteiligen Effekt auf die indurativen Vorgänge bei der Tuberkulose haben, ist ihre Anwendung bei bestehender aktiver Tuberkulose umstritten.

Aus der klinischen Erfahrung heraus kann jedoch gesagt werden, daß die mit relativ niedrigen Cortisondosen erzielte günstige Wirkung auf den Allgemeinzustand des Patienten den nachteiligen Effekt auf die tuberkulöse Infektion überwiegt.

Größte Vorsicht und ständige Überwachung des Patienten ist in solchen Fällen geboten. Eine gleichzeitig durchgeführte tuberkulostatische Behandlung kann dabei von großem Nutzen sein.

Wenn man jedoch erkennt, daß das Cortison eindeutig verschlechternd wirkt, müssen die Patienten mit DOCA allein auskommen. Ihre Widerstandsfähigkeit wird dadurch wesentlich herabgesetzt und sie sind vor jeder zusätzlichen Belastung zu schützen. Wegen der drohenden Hypoglykämie ist in solchen Fällen die häufigere Einnahme von kleineren Mahlzeiten, vor allem auch vor dem Schlafengehen, zu empfehlen. (403, 404)

MORBUS ADDISON und PANKREAS-DIABETES :

Über das gleichzeitige Vorkommen von Morbus Addison und Diabetes mellitus berichten THORN und SPRAGUE (49, 50). Der Beginn einer Nebenniereninsuffizienz bei Diabetikern kann sich in einem verminderten Insulinbedarf und in einer stärkeren Tendenz zu hypoglykämischen Anfällen in Verbindung mit den übrigen Addison-Symptomen bemerkbar machen.

Die Substitutionsbehandlung eines Addison mit Cortison bei bestehendem Diabetes mellitus ist ein schwieriges Problem.

Durch die Erhaltungsdosis von 12,5 - 25 mg Cortison/Tag wird zwar der Diabetes verschlechtert, was sich in einem vermehrten Insulinbedarf äußert, der Gesamtzustand des Patienten bessert sich jedoch durch die Behandlung seiner NNR-Insuffizienz. (Besserer Appetit, Gewichtszunahme und gesteigerte Leistungsfähigkeit.) Paradoxe Weise werden diese Fortschritte gerade durch die diabetogenen Wirkungen des Cortisons erzielt, indem man die Hypoglykämie behebt. Schließlich wird der Diabetes stabilisiert und die therapeutische Kontrolle erleichtert. (THORN, 396)

MORBUS ADDISON und GRAVIDITÄT :

Die Schwangerschaft stellt für eine Addison-Patientin eine zusätzliche, schwere Belastung dar. Sie ist jedoch keine unbedingte, aber eine mögliche Indikation zur Schwangerschaftsunterbrechung. Es soll im Gegenteil weniger gefährlich für die Patientin sein, die Schwangerschaft auszutragen.

Während der Schwangerschaft ist die NNR-insuffiziente Frau besonders gefährdet in den ersten Wochen, in denen gewöhnlich Übelkeit und Erbrechen auftreten (Hypoglykämie), und bei der Entbindung, bei der sich als Folge von Narkose, Wehen und Blutverlust eine NNR-Krise entwickeln kann.

Die schon vor der Gravidität begonnene Substitutionstherapie mit DOCA und Cortison wird im Laufe der Schwangerschaft dahingehend abgeändert, daß das DOCA zu Gunsten des Cortisons allmählich immer mehr (bis auf 2 mg) reduziert wird.

In den oben angegebenen besonderen Gefahrenzeiten für die Mutter erhöht man die Cortisondosis nach Bedarf.

Während der übrigen Zeit der Schwangerschaft erfreuen sich die Addison-Patientinnen meist einer außerordentlich guten Gesundheit.

In Tierversuchen und klinischen Untersuchungen hat man festzustellen versucht, ob bei Frauen mit einer NNR-Insuffizienz während der Gravidität NNR-Hormone in anderen Organen, NNR des Feten oder in der Plazenta, gebildet werden, die eine Besserung ihres Zustandes bewirken. Dabei fand man in der 2. Hälfte der Schwangerschaft eine erhöhte Ausscheidung von 17-Ketosteroiden im Urin und eine um das 3 bis 4 fache erhöhte Glucocorticoidausscheidung.

Die Hormonbehandlung sollte vor und während der Geburt der bei einer Operation entsprechen.

MORBUS ADDISON und SCHWERE FIEBERHAFTE ERKRANKUNGEN :

Bei schweren fieberhaften Erkrankungen sind sofort 100 - 150 mg Cortison per os einzunehmen. Verschlechtert sich der Zustand weiter, so ist der Arzt aufzusuchen. Es werden 2 mal täglich 50 - 100 mg Cortison intramuskulär injiziert, evtl. noch zusätzlich 5 - 10 mg DOCA in Öl i.m. Eine Krankenhausaufnahme ist in solchen Fällen angezeigt.

THERAPIE DES MORBUS ADDISON BEI OPERATIVEN EINGRIFFEN und ZUSÄTZLICHEN BELASTUNGEN :

Vor der Einführung der NNR-Hormone in die Substitutionstherapie bei Morbus Addison bedeutete jeder chirurgische Eingriff eine starke Gefährdung des Patienten. Selbst eine Zahnextraktion war ein großes Risiko.

Heute sind grundsätzlich alle notwendigen Operationen bei Addisonpatienten unter vermehrter Cortisonzufuhr möglich. Zahnextraktionen sind bei Addisonpatienten wegen der Kariesanfälligkeit häufig. Man gibt 6 Stunden vor dem Eingriff 50 mg Cortisonazetat i.m. und eine Stunde vorher 100 mg per os.

Alle größeren Operationen sind mit 100 mg Cortisonazetat 12 und 2 Stunden vor dem Eingriff vorzubereiten. Bei schweren Eingriffen und schlechtem Allgemeinzustand des Patienten wird vom Beginn der Narkose an Cortisol (Hydrocortison) in einer Dauertropfinfusion wie während einer Adrenalectomie zugeführt. In jedem Fall ist intravenös applizierbares Cortisol bereitzuhalten.

Alle zusätzlichen Belastungen (Verletzungen, körperliche Anstrengungen und sportliche Betätigung) die den NNR-Insuffizienten treffen, sind durch vermehrte Cortisonzufuhr zu kompensieren. Die Patienten sollten daher immer einen Vorrat an Cortison und DOCA bei sich tragen.

Die Therapie der sekundär (endokrin) chronischen Nebennierenrinden - Insuffizienz (Panhypopituitarismus)

Bei Unterfunktion oder Ausfall der Hypophyse kommt es zur NNR-Atrophie und mangelhaften NNR-Hormonproduktion infolge fehlender Stimulierung durch das ACTH des Hypophysenvorderlappens.

Gleichzeitig bestehen meistens in solchen Fällen Hypogonadismus und Hypothyreoidismus.

Idealerweise sollte primärer Hypopituitarismus mit der dazugehörigen multiglandulären Unterfunktion mit tropischen Hormonen der Hypo-

physe behandelt werden. Da dies nicht möglich ist, empfiehlt sich eine multiple Substitutionstherapie. Die NNR-Atrophie nach ACTH-Ausfall kann auch nach Jahre langem Bestehen noch durch eine energische ACTH-Therapie behoben werden. Als Dauerbehandlung ist jedoch die perorale Cortisonsubstitution den dauernd notwendigen ACTH-Injektionen vorzuziehen.

Im allgemeinen bleibt bei fehlender ACTH-Stimulierung der NNR eine basale Mineralocorticoidausscheidung bestehen, die nicht einer Regulierung durch Hypophysenvorderlappen-ACTH unterliegt (siehe Aldosteronausschüttung).

Diese basale Sekretion genügt für die Aufrechterhaltung einer vita minima, jedoch kann sich unter jeder zusätzlichen Belastung eine NNR-Krise entwickeln.

Es wird daher eine Substitutionstherapie mit Cortisonazetat (12,5 - 25 mg/Tag) empfohlen, Mineralocorticoide sind wegen der bestehenden Basalsekretion nicht notwendig.

Außerdem gleicht man die Schilddrüsenunterfunktion durch Thyreoidea sicca und den Hypogonadismus durch Testosteron aus.

Falls diese Patienten trotzdem einmal in eine Krise geraten sollten, wird diese genau so, wie es für die Addison-Krise beschrieben werden wird, behandelt, obwohl man dadurch die Atrophie der NNR weiter fördert. ACTH wirkt auch intravenös gegeben nicht rasch genug auf die atrophischen NNR, so daß man gezwungen ist, auf hohe NNR-Hormon-Dosen zurückzugreifen.

Die Therapie der sekundären, chronischen Nebennierenrinden-Insuffizienzen :

- 1.) Zustand nach abruptem Absetzen einer ausgedehnten, hochdosierten Cortison-Therapie.

Intensive Cortisontherapie kann nach längerer Dauer zu einer Inaktivitätsatrophie der NNR, infolge mangelhafter ACTH-Abgabe durch die Hypophyse, führen.

Die so entstandene NNR-Insuffizienz kann sich durch Müdigkeit äußern und kann unter Belastungen in die Addison-Krise übergehen. Todesfälle nach Absetzen einer Cortisontherapie sind beschrieben worden.

Diese Form der NNR-Insuffizienz kann durch einen schrittweisen Abbau der Cortisontherapie vermieden werden. Wenn die therapeutische Dosis während mehr als 2 Tagen 100 mg oder mehr betrug, so ist die Dosis um 12,5 - 25 mg jeden 2. - 3. Tag zu reduzieren. Wird dann eine Tagesdosis von 75 mg Cortison unterschritten, so beginnt man mit ACTH-Gaben: 40 IE täglich, dann alle 2 Tage und schließlich 2 mal in der Woche. Auch hier ist eine evtl. sich entwickelnde NNR-Krise mit hohen Steroidhormon-Dosen, ohne Rücksicht auf die NNR-Atrophie, die dadurch verstärkt wird, zu behandeln.

2.) Therapie von NNR-Insuffizienzen, die nach schweren Infektionskrankheiten zurückbleiben.

Die lange Rekonvaleszenzzeit bei manchen Patienten, besonders bei Kindern nach schweren Infektionskrankheiten konnte in manchen Fällen als Ausdruck einer leichteren Form von NNR-Insuffizienz, im Sinne einer Erschöpfung der NNR durch die Überbeanspruchung, gedeutet werden. (Siehe Formen der NNR-Insuff.) Diese NNR-Insuffizienzen sind therapeutisch durch geringe Dosen von NNR-Hormonen und ACTH gut zu heilen.

3.) Zur Therapie der sogenannten funktionellen NNR-Insuffizienzen. Es sind Fälle von NNR-Insuffizienz beschrieben worden, die sekundär durch eine Biermer'sche Anaemie, durch eine Jejunalstenose oder durch Unterernährung entstanden sind. Sie kommen zur Ausheilung, wenn das Grundleiden beseitigt wird.

Die Therapie des kongenitalen-adrenogenitalen Syndroms

Es gibt zwei verschiedene Formen bei dieser Erkrankung. Während bei der einen lediglich Symptome der Androgen-Überproduktion bestehen, sind bei der anderen Form die Elektrolytstörungen ähnlich wie beim Addison vorhanden. In diesem Zusammenhange interessiert hier nur die Therapie der letzteren Form. Es bestehen dabei prinzipiell drei Möglichkeiten: Einmal kann man den Natriumverlust durch vermehrte Na-Zufuhr decken, dann wird man Na-retinierende Steroide wie DOCA und Aldosteron verabreichen und schließlich kann man ver-

suchen, die Produktion Na-diuretischer Steroide durch Cortison zu hemmen. Je nach der Schwere des Falles werden zwei oder drei der Möglichkeiten kombiniert.

In besonders leicht verlaufenden Fällen genügt häufig die alleinige Gabe von 5 g Kochsalz pro Tag. In schweren Fällen gibt man 2 - 6 mg DOCA in Öl/die oder 50 - 300 Aldosteron. Sobald die Kinder in dieser Weise mit Salzzulagen und Steroidhormonen eingestellt sind, fügt man zur Unterdrückung der Na-diuretischen und androgenen Steroide Cortison hinzu.

Die Therapie bei primärer, relativer Nebennierenrinden-Insuffizienz (Latenter, potentieller Addison)

Während die Hormonproduktion dieser Patienten unter normalen Bedingungen ausreicht, können sie durch zusätzliche Belastungen jederzeit in eine Addison-Krise geraten. Eine Dauersubstitution mit NNR-Hormonen ist nicht zu empfehlen, da man so die ACTH-Abgabe hemmen würde und so über eine verminderte Stimulierung der NNR die Insuffizienz verschlechtern würde. Allerdings entscheiden das Allgemeinbefinden des Patienten, sein Gewicht, seine Leistungsfähigkeit und sein Blutdruck darüber, ob Cortison- und DOCA-Gaben von Vorteil wären oder nicht.

Auch wenn diese Patienten keine Dauerbehandlung brauchen, so sollten sie doch ständig etwas Cortison bei sich haben, um in etwaigen Bedarfsfällen sofort 150 mg per os nehmen zu können.

Zur Therapie der sogenannten Addisonismen

Diese relativ ungefährliche Unterfunktion eines an sich funktionstüchtigen NN-Paares bedarf keiner Hormontherapie. Addison-Krisen kommen nie vor. Es empfiehlt sich allgemein kräftigende Maßnahmen zu treffen und nur in besonderen Fällen können kleinere ACTH-Dosen 20 IE 2 - 3 mal wöchentlich nützlich sein.

Insbesondere muß auch hier wieder vor einer Cortison-Therapie wie bei allen leichteren Formen von NNR-Insuffizienz gewarnt werden,

weil es durch sie zu einer zusätzlichen Atrophie der NNR kommen kann.

Gelegentlich sollen sich Patienten unter DOCA etwas wohler fühlen. Die objektive Beurteilung ist jedoch kaum möglich.

Die Behandlung der akuten Nebennierenrinden-Insuffizienz (Addison-Krise)

Die akuteste und schwerste Form einer Nebennierenrinden-Insuffizienz stellt die Addison-Krise dar. Dieser Zustand ist absolut lebensgefährdend für den Patienten und erfordert sofortige und intensive therapeutische Maßnahmen. An diagnostischen Untersuchungen sind nur jene gestattet, die keine besondere zusätzliche Belastung für den Patienten bedeuten. Nur wenn es unbedingt notwendig erscheint kann man eine Blutentnahme zur Bestimmung von Kalium, Natrium, Chloriden, Rest-N und Blutzucker vornehmen, Blutdruck, Puls, Atmung und rektale Temperaturen müssen häufig kontrolliert werden.

Das klinische Bild und die Ätiologie der NNR-Krise wurden weiter vorne schon geschildert.

ZUR BEHANDLUNG EINER NEBENNIERENRINDEN-KRISE bei einem Patienten, bei dem eine bisher unbekannte und unbehandelte NNR-Insuffizienz besteht :

Folgende Störungen stehen bei diesem Zustandsbild im Vordergrund:

1. Extrazelluläre Dehydrierung, oligämischer Kollaps, Saloprivie.
2. Oligurie, Steigerung des Rest-Stickstoffwertes.
3. Hypoglykämie und deren Folgen.

Ziel der Behandlung ist:

1. Genügende Hormonzufuhr
2. Flüssigkeits- und Kochsalzzufuhr zur Behebung der Dehydrierung und zur Verhütung des Schocks.
3. Beseitigung der Hypoglykämie.
4. Bekämpfung der evtl. bestehenden Infektion mit chemotherapeutischen und antibiotischen Mitteln.

Der Schwerpunkt der therapeutischen Maßnahmen liegt auf der intravenösen Hydrocortisonzufuhr. Es werden 100 - 200 mg Hydrocortison verteilt über einen Zeitraum von 2 - 4 Stunden in einer Dauertropf-infusion gegeben.

In diesem Zusammenhang sind die Untersuchungen von SAYERS und seinen Mitarbeitern von Interesse, der bei halb-stündigen Infusionen von 100 mg Hydrocortison einen Anstieg des Hydrocortisonspiegels im Blut auf über das 10-fache fand, bezogen auf den Ausgangswert. Die Halbwertszeit nach Beendigung der Infusion schwankte zwischen 80 und 140 Minuten, am Ende der Infusion waren nur noch 4 mg Hydrocortison im Blut nachweisbar. Daraus ist ersichtlich, daß das Hydrocortison ziemlich rasch wieder aus der Blutbahn verschwindet (252) und es empfiehlt sich aus diesem Grunde, die Hydrocortisoninfusionen in der Addison-Krise über einen längeren Zeitraum auszudehnen. Zusätzlich werden 200 mg Cortisonazetat auf zwei Stellen verteilt intramuskulär injiziert.

Als Mineralocorticoid werden 50 mg Desoxycorticosteron gegeben, und zwar mit der Infusion und 10 mg DOC intramuskulär.

Um der Reduzierung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens entgegenzuwirken, bekommt der Patient Bluttransfusionen und Infusionen von physiologischer Kochsalzlösung, mit denen man gleichzeitig gegen die Elektrolytverarmung (Natrium) vorgeht.

Hypoglykämie und Oligämie werden mit Infusionen von 5,7%iger Glucoselösung bekämpft. Die Gesamtflüssigkeitsmenge bei den Infusionen soll ca. 3000 ccm/24 Stunden betragen. Schließlich sollen noch reichlich Vitamine vom C- und B-Komplex sowie, falls eine Infektion besteht, antibiotische Mittel gegeben werden.

Eine kritische Senkung des Blutdruckes erfordert die zusätzliche Gabe von Nor-Adrenalin, das mit der Infusionsflüssigkeit (5 mg Adrenalin/Liter) zugeführt werden kann.

Wenn der Patient sich nicht innerhalb von 12 Stunden unter der angegebenen Behandlung soweit erholt hat, daß er gesüßte Schleimsuppen oder Fruchtsäfte zu sich nehmen kann, werden die Infusionen mit 200 ccm 5,7%iger Glucoselösung und physiologischer Kochsalzlösung alle 6 Stunden fortgesetzt. Außerdem werden alle 6 Stunden 50 - 75 mg Cortisonazetat intramuskulär gegeben, bis der Patient außer Gefahr ist.

Falls Hydrocortison für die intravenöse Applikation nicht zur Verfügung steht, kann man auch wasserlösliche NN-Gesamtextrakte in sehr hoher Dosierung (200 ccm i.v.) verabfolgen (Percorten). Bei Kindern sind alle angegebenen Dosierungen um 50% zu reduzieren.

In der Nebennierenrinden-Krise sind folgende Maßnahmen kontraindiziert: Die Applikation von ACTH, Morphin und Morphinderivaten sowie von Barbitursäurepräparaten. Die Überempfindlichkeit der Addison-Kranken gegen Morphin und Barbiturate beruht anscheinend auf einem verlangsamten Abbau, auf einer Hemmung der Entgiftung, z.B. durch eine Störung der Glucuronid- oder Schwefelsäureveresterung, und auf einer verzögerten Ausscheidung.

Eine bestimmte Gruppe von Medikamenten scheint direkt schädigend auf das NNR-Parenchym zu wirken, nämlich alle Arsen-, Wismut- und Quecksilber-enhaltenden Präparate. Addison-Krisen nach solchen Medikamenten wurden beobachtet. Bei Todesfällen nach *extractum filicis maris* sind Nekrosen der Nebennieren beschrieben worden.

Bei beginnendem Herzversagen, Lungenödem und peripheren Ödemen sind weitere parenterale Flüssigkeitszufuhr, Kochsalz- und DOCA-Gaben gefährlich.

Stark temperatursenkende Mittel bei Hyperpyrexie (Irgapyrin, Butazolidin und Aminophenanzonderivate) sind kontraindiziert.

Von einer Überwärmung durch den Lichtbogen bei Untertemperatur ist abzuraten.

Zur Therapie des Waterhouse-Friedrichsen-Syndroms :

Praktisch wird das Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom wie eine Addison-Krise bei einem Patienten behandelt, bei dem vorher noch keine Anzeichen einer NNR-Insuffizienz bestanden hatten.

Pathogenetisch und ätiologisch gesehen bereitet es jedoch große Schwierigkeiten, dieses Krankheitsbild, das gleichsam auf der Grenze zwischen den Bereichen der Infektionskrankheiten, der Endokrinologie und der Hämatologie steht, systematisch einzugruppieren.

Daher wird auch die unterschiedliche Beurteilung der Bedeutung der NNR innerhalb des Krankheitsbildes durch die verschiedenen Autoren verständlich. Während manche den Nebennieren die pathogenetische Schlüssel-

stellung einräumen, lassen andere die NNR-Beteiligung nur als randbildendes Ereignis innerhalb des septischen Geschehens gelten. GRASER sieht in der NNR-Beteiligung nur noch einen zufälligen Nebebefund (411).

SCHÄFER versucht, den Wirkungsmechanismus dieser Therapie von der Pathogenese her abzuleiten. Er sieht eine Überbelastung der NNR in dieser Situation darin, daß sie in einer Phase der über das Hypophysen-Zwischenhirn-System vermittelten Mehrbeanspruchung und wohl auch Mehrdurchblutung von einer bakteriell-toxischen Schädigung getroffen werden, die bei der Meningokokkenallgemeininfektion auch beim Hypophysektomierten Tier (402) zu Blutungen in die NN führen kann. Bei der Diphtherie-Intoxikation sind diese Blutungen in die NNR nur bei intaktem Hypophysen-Zwischenhirn-System möglich. Eine NNR-Hormontherapie hat in diesem Krankheitsgeschehen einen Sinn in dreierlei Hinsicht: Es wird einmal eine Hemmung der ACTH-Produktion durch die NNR-Hormone und dadurch eine Ruhigstellung der NNR bewirkt, was sich im Hinblick auf bereits bestehende oder noch bevorstehende Schädigungen des Organs vorteilhaft auswirken dürfte. Dann hat die Hormonzufuhr bei dem Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom einen Substitutionseffekt und schließlich muß man einen pharmakodynamischen Wirkungsmechanismus einer solchen Hormonbehandlung annehmen. Von den Auswirkungen einer solchen pharmakodynamischen Wirkung macht man ja auch bei anderen hämorrhagischen Diathesen Gebrauch. (401)

ZUR BEHANDLUNG EINER NEBENNIEREN-KRISE bei einem Patienten, bei dem bereits früher das Bestehen einer NNR-Insuffizienz erkannt worden war, und der bereits unter einer Hormonsubstitutionsbehandlung gestanden hat:

Eine Infektion, eine Magen-Darmverstimmung oder eine sonstige zusätzliche Belastung kann bei einem Addison-Patienten, der bisher ausreichend substituiert worden war, über einen vermehrten Hormonbedarf zur Ausbildung einer Addison-Krise führen.

Bei dieser Form der Krise können hypoglykämische Symptome und DOCA-Überdosierungserscheinungen im Vordergrund stehen (Wasserretention, Ödeme, hoher Blutdruck, Bewußtlosigkeit und Lungenödem).

In manchen Fällen wird gleichzeitig eine Hypokaliämie nachweisbar sein.

Ziel der Behandlung in solchen Fällen wird es sein, durch Applikation von Hydrocortison in 1000 ccm 10%iger Glucoselösung die Hypoglykämie zu korrigieren und eine DOCA-Intoxikation zu vermeiden. Kochsalz- und Flüssigkeitszufuhr sind kontraindiziert. Die Infusionsmenge soll 1000 ccm nicht überschreiten.

Bei nachgewiesener Hypokaliämie gibt man 6 g KCl in magenresistenten Dragees oder 2 g K_2HPO_4 plus 0,4 g KH_2PO_4 in die Infusion.

ZUR BEHANDLUNG EINER NEBENNIEREN-KRISE, die postoperativ aus einer bisher latent gebliebenen NNR-Insuffizienz infolge Überbeanspruchung der NNR entsteht:

Dieser Zustand ist im Hinblick auf seine klinischen Symptome und auf seine therapeutischen Konsequenzen identisch mit der NN-Krise, die aus einer bisher unerkannt und unbehandelt gebliebenen NNR-Insuff. entsteht (siehe vorne).

Es soll jedoch besonders darauf hingewiesen werden, daß solche postoperativen Schockzustände häufig nicht als Nebennieren-Krisen erkannt und behandelt werden.

Unbestimmte praeoperative Diagnosen wie chronische Appendizitis oder chronische Cholezystitis sind dabei besonders verdächtig auf eine NNR-Insuffizienz. Bei Patienten mit einer Urogenitaltuberkulose muß immer an eine Beteiligung der Nebennieren gedacht werden.

Zur Substitutionstherapie bei operativer Entfernung von Nebennierenrinden-Gewebe

Die günstigen Behandlungsaussichten einer NNR-Insuffizienz mit den modernen, synthetischen NNR-Hormonen rechtfertigen heute eine totale, bilaterale Adrenalektomie, wenn eine strenge Indikation dazu gegeben ist. Solche Indikationen sind Mamma- und Prostatacarcinom, Cushing-Syndrom bei Nebennierentumor und essentieller Hypertonus. Die totale chirurgische Entfernung der NN müßte verständlicherweise

zur Ausbildung einer NN-Krise führen, wenn nicht eine entsprechende Prophylaxe und postoperative Therapie durchgeführt würde.

Die Behandlung wird etwas verschieden sein, je nachdem ob eine Überfunktion der NNR oder irgend eine andere Erkrankung die Indikation für die Adrenalektomie darstellt.

Die Hormonsubstitution bei Adrenalektomie wegen einer NNR-Überfunktion muß relativ hoch dosiert werden zu Anfang, da sich der Organismus an den hohen Hydrocortisonspiegel im Blut gewöhnt hat. Später wird man dann die Dosen langsam reduzieren. Soll eine Adrenalektomie durchgeführt werden, so geht man folgendermaßen vor:

1. 2 Stunden vor der Operation: 200 mg Cortisonazetat i.m. und 200 mg Hydrocortison in einer Infusion.
2. Am ersten postoperativen Tag 250 mg Cortison
 " zweiten " " 200 mg "
 Bis zum 15. Tag nach der Operation wird das Cortison bis auf 100 mg/die reduziert.
3. Nach dem 15. postoperativen Tag allmähliches Zurückgehen auf die Erhaltungsdosis von 12,5 - 37,5 - 50 mg/die.

DOCA wird erst dann zusätzlich gegeben, wenn die Cortison-Dosis von 50 mg/die unterschritten wird.

Bei subtotaler Adrenalektomie soll man frühestens nach 3 - 6 monatiger Substitution den Versuch unternehmen, die Therapie ganz abzusetzen. In diesen Fällen gibt man jedoch vom 2. postoperativen Tag an ACTH, um den verbleibenden Rest von NNR-Gewebe zu stimulieren (alle 6 - 10 Tage 25 mg Depot ACTH).

Soll eine Adrenalektomie durchgeführt werden, ohne daß vorher eine Überfunktion der NNR bestanden hat, so kann man folgendermaßen substituieren:

1. 12 und 2 Stunden vor der Operation:
 100 mg Cortisonazetat i.m.

2. 4 - 6 Stunden nach der Operation gibt man wasserlösliches Hydrocortison 10 mg/Std. in 5%iger Glucoselösung und physiologischer Kochsalzlösung zu gleichen Teilen intravenös.
3. Je nach seinem Befinden bekommt der Patient in den nächsten 10 Stunden 100 mg Hydrocortison i.v. oder 50 mg Cortisonazetat i.m.
4. Am 1. postop. Tag: 50 mg Cortisonazetat alle 6 Stunden

" 2.u.3. "	" : 50 mg	"	"	8	"
" 4.u.5. "	" : 50 mg	"	"	12	"

Das Cortisonazetat kann intramuskulär oder per os gegeben werden.

5. Am 6. postop. Tag : 25 mg Cortisonazetat per os 3 mal täglich.
6. Allmählich wird der Patient auf die Erhaltungsdosis von 25 - 37,5 mg/Tag eingestellt.

Die tägliche Kochsalzzufuhr soll nach der Operation 6 - 8 g pro Tag betragen.

Wenn die tägliche Dosis von 50 mg Cortisonazetat unterschritten wird, beginnt man mit zusätzlichen Gaben von 2,5 mg Cortexon (DOC) pro Tag intramuskulär, später geht man dann auf Depot-Präparate des DOCA über.

Nach bilateraler, totaler Adrenalektomie benötigen die Patienten durchschnittlich als Erhaltungsdosis 37,5 - 50 mg Cortisonazetat/Tag per os und monatlich 50 mg Depot-DOC. (272)

LITERATURVERZEICHNIS

1. Addison, Th.: On the constitutional and local effects of
the suprarenal glands.
London, D.Highly, 1855
2. Brown-Séquard, E.: Recherches experimentales sur la physiolo-
gie et la pathologie des capsules surrénales.
Arch.gén. de méd., 8:385, 1856
3. Osler, W.: On six cases of Addison's disease, with the
report of a case greatly benefited by the
use of suprarenal extract.
Internat.M.Magazine, 5:3, 1896
4. Loeb, R.F.: Effect of sodium chloride in treatment of
patient with Addison's disease.
Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med., 30:808, 1933
5. Harrop, G.A., Weinstein, A., Soffer, L.J., Trescher, J.H.:
Diagnosis and treatment of Addison's disease.
J.A.M.A., 100:1850, 1933
6. Kendall, E.C.: Chemical and physiological investigation of
the suprarenal cortex.
Symposia on quant.Biol., 5:299, 1937
7. Grollman, A.: Physiological and chemical studies on the
adrenal cortical hormone.
Symposia on Quant.Biol., 5:313, 1937
8. Truszkowski, R., Zwerner, R.:
Cortico-adrenal insufficiency and potassium
metabolism.
Biochem.J., 30:1345, 1936
9. Wilder, R.M., Kendall, E.C., Snell, A.M., Kepler, E.J.,
Rynearson, R.H., Adams, M.:
Intake of potassium and important considera-
tion in Addison's Disease. A metabolic study.
Arch.Int.Med., 59:367, 1937

10. Kendall, E.C., Mason, H.L., Hoehn, W.M., Mc Kenzie, B.F.:
 Studies in chemistry of suprarenal cortex,
 structure and physiologic activity of Com-
 pound B, its relation to Comp. A and to
 Reichsstein's Corticosterone.
 Proc.Staff. Meet., Mayo Clin., 12:136, 1937
11. Steiger, M., Reichstein, T.:
 Desoxy-Corticosteron aus delta-5-3-oxy-atio-
 cholen-Säure.
 Helvet.Chim.Acta, 20:1164, 1937
12. Reichstein, T.: Chemie des Cortins und seiner Begleitstoffe.
 Ergebnisse der Vit.-und Hormonforschung,
 1:334, 1938
13. Thorn, G.W., Engel, L.L., Eisenberg, H.:
 Effect of Corticosterone and related compounds
 on renal excretion of electrolytes.
 J.Exper.Med., 68:161, 1938
14. Lardon, A., Reichstein, T.:
 Über die Bestandteile der Nebennierenrinde
 und verwandter Stoffe.
 62. Mitteilung: Teilsynthese des 11-Dehydro-
 corticosterons.
 Helvet.Chim.Acta., 26:247, 1943
15. Sarret, L.H.: J.Biol.Chem., 162:601, 1946
16. Liddle, G.W., Bartter, F.C., Duncan, L.E., Barber, J.K.,
 Della, C.: Mechanism regulating Aldosterone Production
 in Man
 J.Clin.Invest., 34:949, 1955
17. Müller, A.F., Riondel, A.M., Mannig, E.L.:
 Mécanismes régulateurs de l'aldosterone chez
 l'homme.
 Helvet.Chim.Acta, 23:610, 1956

18. Renold, A.E., Forsham, P.H., Maisterrena, J., Thorn, G.W.:
Intravenously administered ACTH.
New Eng. J. of Med., 244:796-798, 1951
19. Desaulles, Tripod, Schuler:
Schweiz.med.Wschr., 83:1088, 1953
20. Speirs, Simpson, Tait:
Endocrinology, 55:233, 1954
21. Schuler, Desaulles, Mayer:
Experientia, 10:142, 1954
22. Venning, E.H., Kazmin, Bell:
Endocrinology, 55:236, 1954
23. Gaunt, Gordon, Renzi, Padawer, Fruhman, Gilman:
Endocrinology, 55:236, 1954
24. Sayers, Sayers: Ann.N.Y.Acad.Sci., 50:522, 1949
25. Renzi, Gillman, Gaunt:
Proc.Soc.Exper.Biol., N.Y., 87:144, 1954
26. Mach, R.S., Fabre, J.:
Ciba Foundation, Colloquia on Endocrinology,
Vol. 18, The Human Adrenal Cortex,
S. 361, 1955
27. Mason, H.L., Myers, C.S., Kendall, E.C.:
Chemistry of crystalline substances isolated
from suprarenal gland.
J.Biol.Chem., 114:613-631, 1936
28. Reichstein, T.:
Über Bestandteile der Nebennierenrinde,
VI. Trennungsmethoden sowie Isolierung der
Substanzen F.a.H. und J.Helvet. Chim.
Acta, 19:1107-1126, 1936
29. Wintersteiner, O., Pfiffner, J.J.:
Chemical studies on adrenal cortex.
III.:Isolation of 2 new physiologically in-
active compounds.
J.Biol.Chem., 116:291-305, 1936

39. Hench, P.S., Kendall, E.C., Slocumb, C.H., Polley, H.F.:
Effect of hormone of adrenal cortex Compound E, and of ACTH on rheumatoid arthritis.
Proc.Staff.Meet., Mayo Clin., 24:277, 1949
40. Wendler, N.L., Graber, R.P., Jones, R.E., Tishler, M.:
Synthesis of 11-hydroxylated steroids.
J.Am.Chem.Soc., 72:5793, 1950
41. Verzar, F.:
Die Funktion der Nebennierenrinde,
Basel 1939
42. Long, C.H.N., Katzin, B., Fry, E.C.:
Adreno cortex and carbohydrate metabolism.
Endocrinology, 26:309, 1940
43. Thorn, G.W., Koepf, G.F., Lewis, R.A., Olsen, E.F.:
Carbohydrate metabolism in Addison's Disease.
J.Clin.Investigation, 19:813, 1940
44. Ingle, D.J.:
Some studies on role of adrenal cortex in organic metabolism.
Ann.New York Acad., Sc., 50:576, 1949
45. Ingle, D.J., Prestrud, M.C., Nezemis, J.E., Kuizenga, M.:
Am.J.Physiol., 150:423, 1947
46. Welt, I.D., Wilhelmi, A.E.:
Effects of adrenalectomie and ACTH on synthesis of fatty acids.
Yale J.Biol.a.Med., 23:99, 1950
47. Brady, R.O., Lukens, F.D., Gurin, S.:
Synthesis of radioactive fatty acids in vitro and its hormonal control.
J.Biol.Chem., 193:459, 1951
48. Long, C.N.H., Lukens, F.:
Effects of adrenalectomie and hypophysectomie upon experimental diabetes in car.
J.Exper.Med., 63:465, 1936

49. Thorn, G.W., Clinton:
Metabolic changes in patients with Addison's
Disease onset of diabetes mellitus.
J.Clin.Endocrinol., 3:335, 1943
50. Sprague, R.G., Mason, H.L., Power, M.H.:
Physiologic actions of cortisone and ACTH
in man.
Recent Progr. in Hormone Research.,
6:315, 1950
51. Ingle, D.J.:
Production of glucosuria in normal rat by
means of 17-hydroxy-11-dehydrocorticoste-
rone.
Endocrinology, 29:649, 1941
52. Conn, J.W., Louis, L.H., Wheeler, C.E.:
Production of diabetes mellitus with ACTH
in man.
J.Lab.and Clin.Med., 33:651, 1948
53. Wilson, D.L., Frawley, T.F., Forsham, P.H., Thorn, G.W.:
Functional relationship between pancreatic is-
lets and adrenal cortex in man.
Proc. Am. Diabetes A., 10:25, 1950
54. Whitney, J.E., Bennet, L.L.:
Inhibition of catabolic effect of ACTH on
nitrogen metabolism by high potassium diet.
Federation Proc., 9:134, 1950
55. Hoberman, J.D.: Endocrine regulation of amino acid and pro-
tein metabolism during fasting.
Yale J.Biol. and Med., 22:341, 1950
56. Albright, S.: In the Harvey Lectures, 273 pp, Lancaster
Pennsylvania:
The Science Press printing Company,
S. 122- 186, 1942

57. Roberts, E., Ronzoni, E., Frankel, S.:
Influence of ACTH on urinary secretion
of amino acids.
Cancer research, 11:275, 1951
58. Bergental, D., Landau, R.L., Kirsner, J., Lugibihl, K.:
Effects of ACTH and related hormones on
amino acid metabolism.
In Proceedings of the second ACTH Conference,
Edited by J.R.Mote, Vol.I., Philadelphia Blakiston, S. 250, 1951
59. Sprague, R.G.:
Observations on physiologic effects of cortisone and ACTH in man
Arch.Int.Med., 10:25, 1950
60. Thorn, G.W., Forsham, P.H.:
Metabolic changes in man following adrenal
and pituitary hormone administration.
Recent Progress in Hormone Research.,
4:229, 1949
61. Benedict, J.D., Forsham, P.H., Roche, M., Soloway, S.,
Stetten:
J.Clin.Investigation, 29:1104, 1950
62. Aldersberg, D., Schaefer, L.E., Drachman, S.R.:
Studies on hormonal control of serum lipid
partition in man.
J.Clin.Endocrinol., 11:76, 1951
63. Siehe unter Sprague, 59.
64. Pearson, O.H., Eliel, L.P.:
Experimental studies with ACTH and Cortisone in patients with neoplastic diseases.
Recent Progr. in Hormone Research.,
6:373, 1951

65. Eiel, L.P., Heliman, L., Pearson, O.H., Katz, B.:
Effects of ACTH on electrolyte content of
various body tissues.
In Proceedings of the second ACTH Conference,
Edited by J.R. Mote, Vol.I, S.196,
Philadelphia Blakiston 1951
66. Harrop, G.W.: Influence of adrenal cortex upon distribution
of body water.
Bull. John Hopkins Hosp., 59:11, 1936
67. Harrison, H.E., Darrow, D.C.:
Distribution of body water and electrolytes
in adrenal insufficiency.
J.Clin.Investigation, 17:77, 1938
68. Swingle, W.W., Pfiffner, J.J., Vars, H.M., Parkins, W.M.:
Effect of fluid deprivation and fluid intake
upon revival of dogs from adrenal insufficiency.
Am. J.Physiol., 108:144, 1934
69. Lewitt, M.F., Bader, M.E.:
Effect of cortisone and ACTH on fluid and
electrolyte distribution in man.
Am. J.Med., 11:715, 1951
70. Layton, L.L.: Effect of cortisone on chondroitinsulfate.
Proc.Soc.Exper.Biol.and Med., 76:596, 1951
71. Hills, A.G., Forsham, P.H., Finch, C.A.:
Changes in circulating leukocytes induced by
administration of ACTH in man.
Blood, 3:755, 1948
72. Godlowski, Z.Z.: Prevention of hormonal eosinopenia by inhibition
of clotting in blood.
Brit.Med.J., 1:854, 1951

73. Yoffey, J.M., Metcalf, W.K., Herdam, G., Nairn, V.:
Effect of ACTH and suprarenalextract on
bone marrow.
Brit.Med.J., 1:660, 1951
74. Forsham, Thorn, Prunty, Hills:
Clinical studies with ACTH.
J.Clin.Endocrinol., 8:15, 1948
75. Heilman, D.H.: Effect of cortisone on migration of macro-
phages in tissue culture.
Proc.Staff Meet. Mayo Clin., 20:318, 1945
76. Baldridge, G.D., Kligman, A.M., Lipnik, M.J., Pilisbury:
In vitro effects of cortisone on mesodermal
tissue.
Arch.Path., 51:593, 1951
77. Dougherty, White: Endocrinology, 35:1, 1944
78. Thorn, G.W., Forsham, P.H., Prunty, F.T., Hills, A.G.:
A Test for adrenocortical insufficiency.
J.A.M.A., 137:1005, 1948
79. Hills, Ingle, White, Dougherty:
zit. nach Lohmeyer und Hüsselmann
Klin.Wschr., 31. Jg., H. 1/2, 1953
80. Dobriner, K. et al.: Adrenal function and steroid excretion in
disease.
In Proceedings of the second clinical Con-
ference on ACTH.
Vol. I, Edited by Mote, Philadelphia Bla-
kiston, S. 65, 1951
81. Heni, F.: Wirkungsweise und Anwendung des Cortisons
Med.Klin., 47. Jg., 20:669, 1952
82. Miller, A.T.: J.Appl.Physiol., 7:660, 1955

83. Rosental, R.L., Wald, N., Yager, N., Litwins, J.:
Effects of cortisone and ACTH therapy on eosinophils of bone marrow and blood.
Proc.Soc.Exper.Biol.and Med., 75:740, 1950
84. Gordon, A.S., Pilliero, S.J., Landau, D.:
Relation adrenal to blood formation in rat.
Endocrinology 49:497, 1951
85. Lanman, J.T., Bierman, H.A., Byron, R.L.:
Transfusion of leukemic leukocytes in man.
Blood, 5:1099, 1950
86. Padawer, J., Gordon, A.S.:
Hormonal influences upon the distribution and fate of eosinophilic leukocytes.
J.Clin.Endocrinol. 12:922, 1952
87. Muehrke, R.V., Lewis, J.L., Kark, R.N.:
Effects of cortisone and heparin on eosinophils in defibrinated human blood.
Science, 115:377, 1952
88. Pfeiffer, E.F., Schütz, J., Schöffling, K.:
Über die Rolle der Milz im Mechanismus der Eosinopenie nach ACTH und Adrenalin.
Zeitschrift f.d.ges.experim.Med., 119:347, 1952
89. Finch, S.C., Crockett, C.L., Ross, J.F., Bayless, T.B.:
Hematologic changes with ACTH and cortisone therapy of rheumatoid arthritis.
Blood, 6:1034, 1951
90. Quittner, H., Wald, N., Susman, L.L., Antopol, W.:
Effect of massive doses of cortisone on peripheral blood and bone marrow of mouse.
Blood, 6:513, 1951
91. Editorial. ACTH and Cortisone in hypersplenic syndromes.
J.A.M.A., 149:485, 1952

92. Cosgriff, S.W., Diefenbach, A.F., Vogt, W.jr.:
Hypercoagulability of blood associated
with ACTH and Cortisone-Therapy.
Am.J. Med., 9:752, 1950
93. Robson, H.N., Duthie, J.J.R.:
Capillary resistance and adrenocortical ac-
tivity.
Brit.M.J., 2:971, 1950
94. Findlay, C.W., Howes, E.L.:
Combined effect of cortisone and partial
protein depletion on wound healing.
New.Engld.J. Med., 246:597, 1952
95. Perera, G.A., Flemig, T.C., Pines, Cymble, M.:
Cortisone and hypertensive vascular disease.
J.Clin. Investigation, 29:739, 1950
96. Perera, G.A.:
Cortisone and blood pressure.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 76:583, 1950
97. Rich, A.R., Berthrong, M., Bennet, I.L.:
Effect of cortisone upon experimental car-
diovascular and renal lesions.
Bull. John Hopkins Hosp., 87:549, 1950
98. Dustan, H.P., Corcoran, A.C., Taylor, A.D., Page, I.H.:
Cortisone and ACTH in essential hyperten-
sion.
Arch. Int. Med., 87:319, 1951
99. Spiro, H.M., Reifenstein, R.W., Gray, J.:
Effect of ACTH on uropepsin excretion.
J. Lab. and Clin. Med., 35:899, 1950
100. Gray, J., Benson, J.A., Reifenstein, Spiro, H.M.:
Chronic stress and peptic ulcer.
J. A. M. A., 147:1529, 1951
101. Gray, J., Benson, J.A., Reifenstein, R.W.:
Effects of ACTH and cortisone upon stomach.
Gastroenterology, 19:658, 1951

102. Kirsner, J.B., Klotz, A.P., Palmer, W.L.:
Unfavorable course gastric ulcer during ad-
ministration of ACTH and Cortisone.
Gastroenterology, 20:27, 1952
103. Zubiran, J.M., Kark, A.E., Dragstedt, L.R.:
Effect of ACTH on gastric secretion in ex-
perimental animals.
Gastroenterology, 21:276, 1952
104. Gray: Personal communication
105. Heinbecker, P.: Pathogenesis of Cushing's Syndrome.
Medicine, 23:225, 1944
106. Castor, C.W., Baker, B.L., Ingle, G.J., Li, C.H.:
Effect of treatment with ACTH or cortisone
on anatomy of brain.
Proc.Soc.Exper.Biol.and Med., 76:353, 1951
107. Lewis, R.A., Hoffman, W.C., Thorn, G.W.:
EEG in Addison's Disease.
Bull.John Hopkins Hosp., 70:335, 1942
108. Plotz, C.M., Knowlton, A.I., Ragan, C.:
Natural history of Cushing's Syndrome.
Am. J.Med., 13:597, 1952
109. Hoefer, P., Glaser, C.:
J.A.M.A., 143:620, 1950
110. Lidz, T., Carter, J., Lewis, B.I., Surrat, C.:
Effects of ACTH and Cortisone on mood and
mentation
Psychosom.Med., 14:363, 1952
111. Woodbury, D.M.: Hormones and Brain Excitability
J.Clin.Endocrinol. and Metabolism.
12:924, 1952
112. Palmer, W.L.: Psyche, soma and steroids
Am. J.Med., 10:275, 1951

113. Brody, S.: Psychiatric observations in patients treated with Cortisone
 Psychosom. Med., 14:94, 1952
114. Clark, L., Bauer, W., Cobb, S.:
 New. Eng. J. Med.: 246:205, 1952
115. Talbot, J.A., Pecora, L.J., Melville, R., Consolazio, W.:
 Renal function in patients with Addison's disease.
 J.Clin. Investigation, 21:107, 1942
116. Burnett, C.H.: Actions of ACTH and Cortisone on renal function in man.
 In Transactions of the Second Conference on Renal Function October 1950,
 Edited by Bradley, New York, J. Macy jr. Foundation, 1951, S. 106
117. Burston, R.A., Garrod, O.:
 Effect of Cortisone and ACTH on fluid and electrolyte distribution in man
 Glomerular filtration in Addison's D.
 Clin.Sc., 11:129, 1952
118. Roberts, K.E., Pitts, R.F.:
 Influence of cortisone on renal function and electrolyte excretion in adrenalectomized dog.
 Endocrinology, 50:51, 1952
119. Ingbar, S.H.: Effects of ACTH and Cortisone on renal tubular transport of uric acid, phosphorus and electrolytes in patients with normal renal and adrenal function.
 In Proceedings of the Second ACTH Conference.
 Edited by Mote, Philadelphia Blakiston, S. 130, 1951

120. Antopol, W.: Anatomic changes produced in mice treated with excessive doses of cortisone.
Proc.Soc.Exper.Biol.and Med., 73:262, 1950
121. Selye, H.: First annual report on Stress.
Acta Endocrinologica, S. 441, Montreal, Canada, 1951
122. Kepler, E.J., Locke, W.:
 Adrenals I.
 In textbock of Endocrinology 180,
 Philadelphia Saunders, 1950
123. Burnett, C.H.: Effects of Cortisone on course of acute glomerulonephritis
New.Eng.J.Med., 243:1028, 1950
124. Fraser, C., Preuss, F., Bigford, W.:
 Adrenal atrophy and irreversible Shock associated with Cortisone therapy.
J.A.M.A., 149:1542, 1952
125. Stebbins, R.B.: Cytochemical changes in adrenal cortex of rat following administration of Cortisone.
Federation Proc. 9:345, 1950
126. O'Donnel, W.M., Fajans, F.S., Weinbaum, J.G.:
 Human adrenal cortex after administration of ACTH a. Cortisone
Arch.Int.Med., 88:28, 1951
127. Halmi, N., Barker, S.:
 Histio- and physiological effects of cortisone on rat pituitary and thyroid.
Endocrinology, 51:127, 1952
128. Sohval, A., Soffer, L.J.:
 Influence of cortisone and ACTH on urinary gonadotropin-excretion
J.Clin.Endocrinol. 11:677, 1951

129. Johnson, S., Hogberg, B.:
Observations on connexion between inter-
medin and ACTH
Nature, London, 169:286, 1952
130. Hall, T., McCracken, B.H., Thorn, G.W.:
Skin pigmentation in relation to adrenal
cortical function
J.Clin.Endocrinol.a.Metab., 1953
131. Woodbury, D.M., Gosh, B.M., Sayers, G.:
Modification of TSH action by ACTH and
Cortison in hypophysectomized rats.
J.Clin.Endocrinol., 11:761, 1951
132. Hills, R., Reiss, R., Forsham, P.H., Thorn, G.:
Effect of ACTH and Cortisone on thyroid
function
J.Clin.Endocrinol., 10:1375, 1950
133. Lerman, J., Harrington, C.R., Means, J.H.:
physiologic activity of some analogues of
thyroxine
J.Clin.Endocrinol. a. Metab. 12:1306, 1952
134. Beierwaltes, W.H., Wolfson, W.Q., Jones, J., Knorpp, C.;
Siemiemssky:
Increase in basal oxygen consumption pro-
duced in patient with untreated myxedema
by cortisone.
J.Lab.et Clin. Med., 36:799, 1950
135. Dougherty, T.F., Chase, J., White, A.:
Pituitary adrenal cortical control of antibody
release from lymphocytes.
Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med.,
58:135, 1945
136. Eisen, H.N., Mayer, M.M., Moore, D., Tarr, R. Stoerk, H.:
Failure of Adrenal cortical activity to influen-
ce circulating antivodies and gamma-globulin.
Proc.Soc.Exper.Biol.a.M., 65:301, 1947

137. De Vries, J.A.: Effect of ACTH on circulating antibody levels.
J.Immunol., 65:1-5, 1950
138. Massel, B.F.: Effect of ACTH on antistreptolysin O and gamma globulin response to hemolytic streptococcal infection.
In Proceedings of the Second Clinical ACTH Conference, Vol. I., S. 486,
Philadelphia Blakiston, 1951
139. Mirick, G.W.: Effects of ACTH and cortisone on antibodies in man.
Bull. John Hopkins Hosp., 88:332, 1951
140. Bjorneboe, M., Fischel, E.E., Stoerk, H.:
Effect of ACTH and Cortisone on circulating antibody
J. Exper.Med., 93:37, 1951
141. Germuth, F.G., Oyama, J., Ottinger, B.:
Mechanism of action of Comp.E. and of ACTH on experimental hypersensitivity in rats.
J.Exper.Med., 94:139, 1951
142. Fischel, E.: Relationship of adrenal cortical activity to immune responses
Bull.N.Y.Acad.Med., 26:255, 1950
143. Schoenheimer, R., Ratner, S., Rittenberg, D., Heidelberger:
Interaction of antibody protein with dietary nitrogen in actively immunized animals
J.Biol.Chem., 144:545, 1942
144. Fischel, E., Le May, M., Kabat, E.A.:
Effect of ACTH and X-ray on amount of circulating antibody.
J.Immunol. 61:89, 1949

145. Nelson, C.T., Fox, C.L., Freeman, E.B.:
Inhibitory effect of cortisone on anaphylaxis in mouse
Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med., 75:181, 1950
146. Hoene, R.:
Influence of ACTH on anaphylactic shock in guinea pigs
J.Allergy, 23:343, 1952
147. Dougherty, D.F.:
Studies of antiphlogistic and antibody suppressing functions of pituitary-adrenal secretions.
Recent progress in Hormone Research., 7:307, 1952
148. Long, J., Favour, C.B.:
Ability of ACTH and cortisone to alter delayed type bacterial hypersensitivity.
Bull.John Hopkins Hosp., 87:186, 1950
149. Stoerk, H.C.:
Inhibition of tuberculin reaction by cortisone in vaccinated guinea pigs.
Federation Proc., 9:345, 1950
150. Kabat, E.A., Wolf, A., Bezer, A.:
Studies on acute disseminated encephalomyelitis produced experimentally in Rhesus monkeys.
VII.Effect of cortisone
J.Immunol., 68:265, 1952
151. Schwartzman, G., Schneierson, S.S., Soffer, L.J.:
Suppression of phenomenon of local tissue reactivity by ACTH and cortisone
Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med., 75:175, 1950
152. Lever, W.F.:
ACTH and cortisone in diseases of skin.
New.Eng.J.Med., 245:359, 1951
153. Evans, E.R., Rackeman, F.M.:
Allergy, ACTH and Cortisone.
Arch.Int.Med. 90:96, 1952

154. Koelsche, G.A., Maytum, C.K., Prickman, I., Carryer, H.:
Use of cortisone and ACTH in nasal allergy
Ann.Allergy 9:573, 1951
155. Selye, H.:
General adaptation syndrome and diseases of
adaptation
J.Clin.Endocrinol., 6:117, 1946
156. Heni, F.:
Prednison in der Behandlung des Morbus Addison.
Dtsch.Med.Wschr., 83, 13:485, 1958
157. Taugner, A., Taugner, M., Lohmüller, T., Fleckenstein, A.:
Arch.Exp.Path. u. Pharm., 210:219, 1950
158. Overton, E.:
Pflügers Archiv, 105, 176, 1904
159. Vogt, M.:
J.Physiol., 102:341, 1943
160. Thorn, G.W., Dorrance, S.S., Day, E.:
Ann.Int.Med., 16:1053, 1942
161. Ramey, E.R., Goldstein, M.S., Levine, R.:
Action of Nor-Epinephrine and adrenocortical
steroids on blood pressure and work performance of adrenal-ectomized dogs.
Am.J.Physiol., 165:450, 1951
162. Raab, W.:
Hormonal and neurogenic cardiovascular disorders
Baltimore, 1953
163. Weissbecker, L.: Vortrag in der medizinischen Gesellschaft
Giessen, 1955
164. Marino, C.:
Arch.de Vecchi, Florenz, 16:477, 1951
165. Felix-Davis:
Proc.Roy. Soc.Med., 48:1023, 1955
Sect. of Endocrinol. 27.4.55
166. Gilbert-Dreyfus: Ann. d'Endocrine, 14:46, 1953
167. Zondek, C.: J.A.M.A., 104: 637, 1951

168. Goldman, L.D.F.: Richfield J.A.M.A., 146:941, 1951
169. Benfey, Saffran, Schally:
Nature, 174:1106, 1954
170. Sayers, G.: Physiol.Rev., 30:241, 1950
171. Johnson, S., Hoegberg, B.:
Acta Endocrinol., 13:325, 1953
172. Sulman, F.G.: Acta Endocrinol., 14:108, 1953
173. Lerner, A.B., Schizume, K., Bunding, I.:
J.Clin.Endocrinol.a.Metab., 14:1463, 1954
174. Mach, R.S., Fabre, J.:
The human adrenal cortex, S. 361, London, 1955
175. Lewis, Kuhlman, Deelbue, Koeph, Thorn:
Endocrinology, 27:971, 1940
176. Birnie, J.H., Eversole, W.J., Boss, W., Osborn, C., Gaunt:
Antidiuretic substance in blood of normal
a. adrenalectomized rats.
Endocrinology, 47:1, 1950
177. Slessor, A.: Studies concerning mechanism of water
retention in Addison's Disease and pan-
hypopituitarism.
J.Clin.Endocrinol., 11:700, 1951
178. Birnie, J.H.: Inactivation of posterior pituitary antidiure-
tic hormone by liver extracts.
Federation Proc., 9:12, 1950
179. Gaunt, R.: Animal experiments relating to water diu-
resis tests for adrenal insufficiency.
J.Clin.Endocrinol., 6:595, 1946
180. Lewis, A.: Discussion in some aspects of renal function
in Addison's disease.
Proc.Roy.Soc.Med., 45:63, 1952

181. Gaunt, R., Remington, J.E., Schweizer, M.:
Am. J. Physiol., 120:532, 1937
182. Garrod, O., Bursten, R.A.:
Diuretic response to ingested water in Addison's Disease and effect of cortisone on it.
Clin.Sc., 11:113, 1952
183. Reforzo-Membrives, J., Repetto, O.M.:
Failure of water diuresis in Addison's disease.
J.Clin.Endocrinol., 11:1454, 1951
184. Jaffe, H.L.:
The Adrenals, Arch.Path., 3:414, 1927
185. Star, P.:
An unusual case of Addison's Disease, sudden death.
Lancet, London, 1:284, 1895
186. Wallerstein, R.S., Sutherland, R.L., Lyons, L.:
Some psychosomatic considerations in Addison's Disease
Psychosomatic Med., 16:67, 1954
187. Meyer, A.:
Zur Psychiatrie des Morbus Addison
Schweizer Arch.Neurol., 70:58, 1952
188. Pincus, G., Pearlman, W.H.:
Intermediate metabolism of sex-hormones
Vitamines and Hormones, 1:293, 1942
189. Fraser, R.W., Forbes, A.P., Albright, F., Sulkewitch, A.,
Reifenstein, E.C.: J.Clin.Endocrinol., 1:234, 1941
190. Callow, N.H., Callow, R.K., Emmens, C.W.:
J.Endocrinol., 2:88, 1940
191. Schäfer, E.L.:
Die Klinik der NN-Insuffizienz und ihre Therapie
Dtsch.Med.Wschr., 82:102, 1957

192. Thorn, G.W., Howard, R.P., Emerson, K.:
Treatment of Addison's disease with DOCA,
synthetic adrenal hormone.
J.Clin.Investigation, 18:449, 1939
193. Harrison, H.E., Darrow, D.C.:
The distribution of water and electrolytes
in adrenal insufficiency
J.Clin.Investigation 17:77, 1938
194. Gronboek, P., Sprechler, M., Warming-Larsen:
Acta endocrinol. (Copenhagen), 19:195,
1955
195. De la Balze, F., Reifenshtein, E.C., Albright:
Differential blood counts in cortical disorders.
J.Clin.Endocrinol., 6:313, 1946
196. Baez, Villaseñor, Rath, C., Finch, C.:
The blood picture in Addison's disease
Blood, 3:769, 1948
197. Jarvis, J.L., Jenkins, D., Sosman, M.C., Thorn, G.W.:
Roentgenologic observations in Addison's
disease
Radiology, 62:16, 1954
198. Baum, G., Grasser, H.:
Verkalkung der NN. Ein Beitrag zur Diagnose
und Therapie des M.Addison
Med.M.Schrift, 8:548, 1954
199. Thorn, G.W., Howard, R.P., Dayman, H.:
Electrolyte changes in pulmonary tuberculosis
with special reference to adrenal cortical
function.
Bull.John Hopkins Hosp., 67:345, 1940

200. Ungerleider, H., Clark, C.:
Study of transverse diameter of heart silhouette with prediction table based on teleoroentgenogram.
Am. Heart.J., 17:92, 1939
201. Thorn, G.W., Dorrance, S., Day, E.:
Addison's disease: DOCA therapy in 158 patients
Ann.Int.Med., 16:1053, 1942
202. Lewis, R.A., Hoffman, W.C., Thorn, G.W.:
The EEG in Addison's disease.
Bull.John Hopkins Hosp., 70:335, 1942
203. Thorn, G.W., Forsham, P.H., Prunty, F.T., Hills, A.:
J.A.M.A., 137:1005, 1948
204. Heni, F., Kraus, J.:
Klin.Wchr., 31:6, 1953
205. Haschen, R.J., Steffen, F.W.:
Zschr.f.d.ges.inn.Med.u.Grenzgeb.,
9:746, 1954
206. Lutz, W.:
Münch.Med.Wschr., 31,: 1, 1953
207. Lohmeyer, G.:
Thorn Test
Med.Klin., 48:1489, 1953
208. Weissbecker, L.:
Dtsch.Med.Wschr., 78:1745, 1953
209. Lohmeyer, G., Hüsselmann, H.:
Klin.Wschr., 31:1, 1953
210. Perlia, C.:
Helvet.Acta Med., 21:157, 1954
211. Lohmeyer, G., Hüsselmann, H.:
Der klinische Wert der NN-Testung mit ACTH und Adrenalin
Klin.Wschr., 31:1, 1953

212. Heni, F., Kraus, I.:
Abhängigkeit des Throntestes von der Re-
sorption des ACTH's
Klin.Wschr., 31:181, 1953
213. Torri, Sasaki, Muranaka, Morinaga, Kusahana, Yoschizawa:
24 hour periodicity of adrenal cortex.
Endocrinol.Jap., 2:79, 1955
214. Füller, H., Henke, E.:
Ärztl. Wschr., 9:275, 1954
215. Naiden, E., Ross, S.:
Pediatrics, 44:45, 1954
216. Zurlo, A., Bardelli, S.:
Sperimentale, 104:260, 1954
217. Kresbach, E., Rabel, Ch.:
Wien.Klin.Wschr., 104:295, 1954
218. Brener, Cukin: Ann. Fac.Med.Lima (Peru), 27:100, 1954
219. Ersellier, A.F., Jeannert, R.L.:
Klin.Wschr., 32:625, 1954
220. Lusso, A.: Minerva medica, 44:1869, 1953
221. Cassano, F.: Boll.Soc.Ital.Bio.Sperim., 29:1876, 1954
222. Scalamogna, G., Zarkin, K.:
Minerva Pediatr., 6:13, 1954
223. Caleffi, G., Gibelius, F.:
Minerva Medica, 45I:1321, 1954
224. Hippus, H., Ziolk, H.:
Ärztl. Wschr., 9:1117, 1954
225. Piazz, M.: Fol.Endocrin., 7:599, 1954
226. Pasolini, G., Gabusi, G.:
Atti.Soc.Lomb.Sci.Med.et Biol.,
9:72, 1954

227. Renold, A.E., Jenkins, D., Forsham, P.H., Thorn, G.W.:
J.Clin.Endocrinol., 12:763, 1952
228. Hays, E.E., Steelman, S.L.:
in Pincus and Thiman:
The hormones, Bd. III, N.Y., Acad.Press,
1955
229. Renold, A., Forsham, P.H., Maisterena, Thorn, G.W.:
New. Eng. J.Med., 244:796, 1951
230. Gordon, E.S., Kelsey, C., Meyer, E.S.:
In Proceedings of the second ACTH Conference
London, Vol. II, S. 30
231. McIntosh, Holmes: Canad.Med.Ass.J., 65:33, 1951
232. Mandel, W., Singer, M.J., Gudmundson, Meister, L., Modern, F.:
J.A.M.A., 146:546, 1951
233. Cape, R., Carruthers, E., Robinson, H.S., Palmer, McIntosh:
The Lancet, II, 6725, 111, 1952
234. Heni, Kraus: Abhängigkeit des Thorn-Tests von der Re-
sorption des ACTH's
Klin.Wschr., 31:181, 1953
235. Sayers, G.: Metabolic actions of i.v. administered
ACTH in man
J.Clin.Endocrinol., 9:593, 1949
236. Greenspan, F., Li, C., Evans:
Disappearance rate of ACTH from rats plasma after i.v.inj.
Endocrinology, 46:261, 1950
237. Pincus, G., Hechter, O., Hopkins, T.:
Inactivation of ACTH in mammalian blood
J.Clin.Endocrinol. a. Metab., 12:920, 1952
238. Hamburger, C.: Acta endocrin., 11:282, 1952

239. Hamburger, Sprechler, Brochner, Mortensen, Videbaek:
Acta endocrin., 10:357, 1952
240. Forsham, P.H., Renold, Frawley, T.F.:
Nature of ACTH resistance
J.Clin.Endocrinol., 11:757, 1951
241. Astwood, E.B., Raben, M., Payne, R., Grady, A.:
Purification of corticotropin with oxycel-
lulose.
J.Am.Chem.Soc., 73:2969, 1951
242. Efe, A.S., Weissbecker, L.:
Dtsch.Med.Wschr., 79:1254, 1954
243. Brown, Hollander: Allergy to ACTH and usw of beef ACTH
In Proceedings of the second Conference
on ACTH
Edited by J.R.Mote, Vol. II,
Philadelphia Blakiston, S. 391, 1951
244. Wilson, L.A.: Protein-Shock from i.v.ACTH
Lancet, 2:478, 1951
245. Renold, A., Jenkins, D., Forsham, P., Thorn, G.:
J.Clin.Endocrinol.a.Metab., 12:63, 1952
246. Colucci, C.F., Diglio, V.:
Boll.Soc.Ital.Biol.Sperim., 30:1002, 1954
247. Nabarro: The use of ACTH-gel as a test of adrenal
cortical function
The Lancet, II, 1101, 1954
248. Serafini, N., Nardo, U.:
Minerva Medica, II, 1954
249. Romero, E., Paton, I., Caro, I., Solvaga, A.:
Rev.Clin.Espan., 53:13, 1954
250. Hilis, G., Webster, G., Rosental, O., Dohan, C., Richardson,
Zintel, H., Jeffers, W.:
Amer.J.Med., 16:328, 1954

251. Bayliss, R., Steinbeck, A.:
Brit.Med.J., 486, 1954
252. Sayers, Glenn, Sydnor, Lisscomb, Sweat, Kelly, Levy, Mc
Jefferies: J.Clin.Invest., 34:1600, 1955
253. Sweat, M.: J.Clin.Endocrin., Springfield, 15:1043, 1955
254. Freeman, S., Wheeler, J., Hoegemeyer, H.:
Arch.Int.Med. Chicago, 97:45, 1956
255. Thorn, G.W., Forsham, P.H.,
S., 213
in Soskin: Clinical Endocrinology 1950
256. Greuel, H.: Klin.Wschr., 32:196, 1954
257. Braunsteiner, H., Pakesch, F., Vetter, H.:
Wien.Klin.Wschr., 63:395, 1951
258. Ruppel, W., Hitzelsberger, A.:
Schweiz.Med.Wschr., 81:926, 1951
259. Meyer, R.J.: J.Clin.Endocrin.a.Metab., 13:123, 1953
260. Wolfson, W.: J.Clin.Endocrin.a.Metab., 13:125, 1953
261. Levy, M.S., Power, M.H., Kepler, E.J.:
The specificity of the Water-Test as a diag-
nostic procedure in Addison's Disease
J.Clin.Endocrinol., 6:607, 1946
262. Meissner, F.: Zbl.Chirurg., 77:2275, 1952
263. Olesky, S.: A specific water-diuresis test for adrenocor-
tical insuff.
Lancet I, 769, 1953
264. Price, W.H., Slein, M.W., Colowick, S., Cori:
Effect of adrenal cortex extract on the hexo-
kinase-reaction
Federation Proceedings,
Am.Soc.of Biol.Chem., 5:150, 1946

265. Price, Cori, Colowick:
J.Biol.Chem., 160:633, 1943
266. Fraser, R.W., Albright, F., Smith, P.H.:
J.Clin.Endocrinol., 1:297, 1941
267. Büchsel, H., Dorscheid, H.O., Müller, H.C.:
Klin.Beitrag zur rel.NNR-Insuff.
Endocrinologie, 31:285, 1954
268. Thorn, G.W., Lewis, R., Olsen, E.:
J.Clin.Invest., 19:813, 1940
269. Cutler, H.H., Power, M.H., Wilder, R.M.:
J.A.M.A., 111:117, 1938
270. Thorn, G.W.: Nebennierenrinden-Insuffizienz,
Verlag Hans Huber, Stuttgart 1953 (S.74)
271. Pfeffer, K.H.: NNR-Insuff. unter Na-Entzug
Verh.dtsch.Ges.inn.Med., 61:484, 1955
272. Weissbecker, L.: Klinik der NNR-Insuff. und ihre Grundlagen
Ferd.Enke Verlag, Stuttgart, 1954
273. Rogoff, J.M.: Diagnosis and treatment of Addison's disease
Canad.M.A.J., 24:43, 1931
274. Gutman, P.H.: Addison's disease, a statistical analysis of
566 cases and an study of pathology
Arch. of Path., 10:742, 1930
275. Rowntree, L.G., Snell, A.M.:
A clinical study of Addison's disease
Mayo Clin.Monographs, Philadelphia,
Saunders, 1931
276. Soffer, L.J.: Diseases of the adrenals
Philadelphia, Lea und Fibiger, 1946
277. Gsell, O., Uehlinger, E.:
Beitrag Klin. Tuberkulose, 83:121, 1933
278. Mooney, P.J.: Arch.Int.Med., 90:869, 1952

279. Butterfly, J.M., Fishman, L., Jeckler, J., Steinberg:
Ann. Int. Med., 37:950, 1952
280. Bouton, J., Ardo, R.:
Presse méd., 1464, 1954
281. Decourt, J.: Insuffisances surrénales fonctionelles clinique-
ment primitives.
Bull. et Mem. Soc. méd. Hop. Paris, Sér. 4,
71:1031, 1956
282. Laquer, Melami, Schreiner, Rosenberg, Rioch, Anderson:
Endocrinology (Springfield III), 57:44, 1955
283. Haydar, N.A., Laidlaw, J.C., Reddy, W., Thorn, G.W.:
Addison's disease with normal basal secretion
of 17-Hydroxycorticoids.
J.Clin.Endocrin., 15:858, 1955
284. Labhart, A.: Die Behandlung der NNR-Insuffizienz.
Praxis, Bern, 43:388, 1954
285. Perkoff, G.T., Sandberg, A., Nelson, D., Tyler,:
Clinical usefulness of determinations of cer-
tain 17-Hydroxycorticosteroids in the human
plasma
Arch.Int.Med., 93:1, 1954
286. Graeber, H.: Med.Klin., 50:1245, 1955
287. Fraser, C.G., Preuss, F.S., Bigford, W.D.:
J.A.M.A., 149:1542, 1952
288. Hennemann, P.H., Wang, D., Irwin, J., Walter, S., Burrage:
J.A.M.A., 158:384, 1955
289. Keitzer, A., Check, E.:
Acute adrenal insufficiency
Arch.Int.Med., 94:326, 1954
290. Schwartz, M., Sprechler, M.:
Ernste Komplikationen während einer Corti-
son-Behandlung
ref.Kong.Zbl., 160:54, 1955

291. Fischer, F., Hansen, K.:
Adrenocortical function during prolonged
cortisone therapy
Ugeskr.Laeg., 15 - 18, 1955
292. Dragstedt, J.P., Hansen, P.F., Hjorth, N.:
Ugeskr.Laeg., 1-6, 1955
293. Engleman, E.P.: Adrenocortical function during continuous
longterm therapy with cortisone.
Arch.Int.Med. 91:1-7, 1953
294. Slassa, R.M., Bennet, B.A., Kreating, F.R., Sprague, R.G.:
J.Am.M.A., 152:1509, 1953
295. Fraser, Ch. G., Preuss, F.S., Bigford, W.:
Adrenal atrophy and irreversible chock asso-
ciated with cortisone therapy
J.A.M.A., 149:1542, 1952
296. Hennemann, P.H., Wang, D., Irwin, J., Burrage:
Syndrome following abrupt cessation of pro-
longed cortisone-therapy
J.A.M.A., 158:384, 1955
297. Lewis, L., Robinson, R.F., Yee, J., Hacker, L.A., Eisen:
Ann. Int. Med., 39:116, 1953
298. Sengupta, Ganguli: Histochemical observations on the suprarenal
glands in cholera
Lancet I, 1043, 1955
299. Gros, H., Weiss, W.:
Med.Klin.Int., 49:551, 1951
300. Lasch, F.: Med.Klin., 1602, 1952
301. Noack: Dtsch.Gesundheitswesen, 1010-1015, 1955
302. L.De Gennes, Bricaire, M., Tourneur, R.:
Les insuffisances surrenales fonctionnelles
Sem.Hôp., 3644, 1954

303. Decourt, J., Michard, J., Barochez, H. de.:
 Sur un cas d'insuffisance surrénale du type
 addisonian secondaire à une anémie de Bier-
 mer
 Sem.Hôp., 1955
304. Decourt, J., Michard, J.:
 Insuffisances surrénales secondaires et fonc-
 tionnelles
 Sem.Hôp., 200, 1956
305. Angevine, D.: Pathologic anatomy of hypophysis and adre-
 nals in anencephaly
 Arch.of Path., 26:507, 1938
306. Blizzard, R., Alberts, M.:
 Hypopituitarism, hypoadrenalism, and hypo-
 gonadism in infancy
 J. of Pediatr., 48:782, 1956
307. Geppert, L.W., Spencer, W., Richmond, A.:
 Adrenal insufficiency in infancy
 J. of Pediatr., 37:1, 1950
308. Köttgen, U.: Pylorusstenose und NNR-Insuff.
 Mschr.Kinderheilk., 101:24, 1953
309. Prader, A., Gurtner, H.:
 Helvet.Paediatr. acta, 10:397, 1955
310. Siebenmann, R.E.: Schweiz.Z.Path.u.Bacter., 1956
311. Venning-Hoffmann, Brown:
 Endocrinology, 35 - 49, 1944
312. Coppinger, Goldner:
 Surgery, 28 - 75, 1950
313. Green, Rowntree: Ann.Surg., 98:1013, 1933
314. Thorn, G.W.: Diseases of infancy and Childhood
 D.Appleton Century Co. Inc., 1947

315. Jacobi, M., Harris, L.:
Ann. Int. Med., 22:876, 1945
316. Halhuber-Kirchmaier: Kleiner Hörsaal 9:342, 1956
317. Thomas: J.A.M.A., 123:264, 1943
318. Belz, H.: Med.Rev.Liège, 7:665, 1952
319. Labhart, A.: Klinik der inneren Sekretion,
S. 285, Springer 1957
320. Swingle: Am.J.Physiol., 123:659, 1938
321. Grailley, R., Leger, Laborie, Vinet:
Bull.et Mem.Soc.méd.Hôp. Paris,
Ser. 4, 69:933, 1955
322. Altschule, M.D.: Adrenal apoplexie, following electronar-
cosis therapy
New.Eng.J.Med., 253:191, 1955
323. Edelhoff, J.: Zur Behandlung des M.Addison mit Trans-
plantaten
Ärztl.Wschr., 839, 1954
324. Osler, W.: Six cases of Addison's disease with report
of case greatly benefited by use of supra-
renal-extract
Internat.Med.Mag., 5:3, 1896
325. Hartman, F.A., Mac Arthur, C.G., Hartman, W.:
Substance which prolongs life of adrenal-
ectomized cats
Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med., 25:69, 1927
326. Rogoff, J.M., Stewart, G.:
Influences of adrenal extracts on survival
period of adrenalectomized dogs
Science, 66:327, 1927
327. Swingle, W., Pfiffner, J.:
Science 71:321, 1930

328. Hartman, F., Brownell, K.:
Hormone of adrenal cortex
Proc.Soc.Exper.Biol.a. Med., 27:938, 1930
329. Kuizenga, M., Wick, A.N., Ingle, D., Nelson, J.:
J.Biol.Chem., 147:561, 1943
330. Hartman, F., Thorn, G., Lockie, L., Greene, C., Bowen, B.:
Treatment of Addison's disease with extract
of suprarenal cortex
J.A.M.A., 98:788, 1932
331. Hartman, Green, Bowen, Thorn:
Further experience with cortin therapy
J.A.M.A., 99:1478, 1932
332. Forsham, P.H., Thorn, G.W. Bergner, G., Emerson, K.:
Metabolic changes induced by synthetic
11-dehydrocorticosteroneacetate
Am.J.Med., 1:105, 1946
333. Thorn, G.W., Engel, L., Eisenberg, H.:
Effect of corticosterone and related com-
pounds on renal excretion of electrolytes
J.Exper.Med., 68:161, 1938
334. Ingle, D.J.: Am. J.Physiol., 116:622, 1936
335. Thorn, G.W.: Die NNR-Insuffizienz, Verlag Hans Huber,
Bern und Stuttgart, 1953
336. Thorn, G.W., Emerson, K., Eisenberg, H.:
Oral therapy in adrenal insufficiency
Endocrinology, 23:403, 1938
337. Rowntree:
8 patients with adrenal insufficiencia survi-
ving more than 15 years.
J.A.M.A., 159:1527, 1955
338. Miescher, K., Fischer, W.H., Tschopp, T.:
Effect of DOC and its esters.

339. Thorn, G.W., Howard, R.P., Emerson, K. Firor:
Treatment of Addisons disease with pellets
of DOC implanted subcutaneously
Bull. John Hopkins Hosp., 64:339, 1939
340. Levy-Simpsons: Use of synthetic DOCA in Addison's disease
Lancet 2:557, 1938
341. Thorn, G.W., Howard, R., Emerson, K.:
Treatment of Addison's disease with DOCA
J. Clin. Investigation, 18:449, 1939
342. Thorn, G.W.: Advances in diagnosis and treatment of
Addison's disease
Am. J. Med., 10:559, 1951
343. Thorn, G.W., Forsham, P.H., Emerson, K.:
The diagnosis and treatment of adrenal
insufficiency
I. Edition, Springfield Illinois,
Charles C. Thomas 1949
344. Mc Gavack, T., Reinstein, H.:
Absorption of subcutaneously implanted
pellets of steroid hormones
Endocrinology 39:77, 1946
345. Anderson, E., Haymaker, W., Henderson, E.:
Successful sublingual therapy in Addison's
disease
J. A. M. A., 115:2167, 1940
346. Wieland, P., Heer, J., Schmidlin, J., Miescher, K.:
Über Steroide der NNR mit protrahierter
Wirkung
Helvet. Chim. Acta, 34:354, 1951
347. Thorn, G., Jenkins, D.:
Behandlung der NNR-Insuff.
Schweiz. Med. Wschr., 82:697, 1952

348. Gaunt, R., Leatham, J., Howell, C., Antonchak, N.:
Some biological properties of different
esters of DOC
Endocrinology, 50:521, 1952
349. Swingle, W., Collins, E., Barlow, G., Fedor, E.:
Effect of crystalline suspension of adrenal
steroids upon life span of adrenalectomized
dogs.
Am J. Physiol., 169:118, 1952
350. Thorn, G., Jenkins, D., Aarons, W.:
Use of DOC-TMA in treatment of Addison's
disease
J. Clin. Endocrinol. & Metab., 13:957, 1953
351. McMillen, Powell, Haines:
The diagnosis and treatment of adrenal in-
sufficiency
Med. Clin. N. Amer., 39:1111, 1955
352. Miescher, K., Fischer, W., Meystre:
Über Glykoside des DOC
Helvet. Chim. Acta, 25:40, 1942
353. Meier, R., Gross, F.:
Wirkung von DOC in Abhängigkeit von der
Applikationsart
Dtsch. Med. Wschr., 75:1150, 1950
354. Swingle, W., Perlmutter, J., Seay, P., Collins, E.:
I.v. injections of water soluble DOC-Glyco-
side in intact and adrenalectomized dogs.
355. McKenzie, B., McGuckin, W., Kendall, E.:
J. Biol. Chem., 162:555, 1946
356. Nelson, D., Sandberg, A., Palmer, J., Tyler, F.:
J. Clin. Investigation, 13:843, 1952

257. Freyberg, R.: Effectiveness of cortisone administered orally
Science, 112:429, 1950
358. Thorn, G.W.: Clinical studies on activity of orally administered cortisone
New.Eng.J. Med., 245:594, 1951
359. Wilkins, A., Gardner, L., Crigler, J., Silverman, S., Migeon:
J.Clin.Endocrinol.a. Metab., 12:257, 1952
360. Fried, J., Sabo, E.: J. Am. Chem. Soc., 76:1455
361. Thorn, Renold, Morse, Reddy:
Ann. Int. Med., 43:979, 1955
362. Thorn et al: Pharmacological aspects of adrenocortical steroids and ACTH in man
New.Eng.J. Med., 248:238, 1953
363. Sorkin, Z., Soffer, L.:
Maintenance management of Addison's disease with injections of long acting microcrystalline esters of DOC
Metabolism, 404, 1953
364. Thorn, G.W., Jenkins, D., Aarons, W., Frawley, T.:
Use of DOC-TMA in the treatment of Addison's disease
J. Clin. Endocrin. a. Metab., 13:957, 1953
365. McMillan, Powell, Haines:
The diagnosis and treatment of Addison's disease
Med. Clin. N. Amer., 39:1111, 1955
366. Jacobsen, T., Renold, A.E., Thorn, G.W.:
Addison's disease. Advances in treatment and diagnosis
Nord. Med. 55:349, 1956

367. Thorn, G.W.: Nebenniereninsuffizienz, Diagnose und Behandlung
Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart, 1953
368. Thorn, G.W.: New Eng.J.Med., 248:238, 1953
369. Knowlton, A.J.: Modern treatment of Addison's disease
Med.Clin.N.Amer., 36:721, 1952
370. Jailer,: Adv.Int.Med., 7:125, 1955
371. Lukens, F.D.W.: Transactions of the adrenal cortex, 131, 1953
372. Goldfien, A., Laidlaw, J., Haydar, N., Renold, A., Thorn, G.:
New Eng.J.Med., 252:415, 1955
373. Renold, E., Haydar, N., Reddy, W., Goldfien, A., Marc, I.,
Laidlaw, J.: Ann.N.Y.Acad.Sci., 61:582, 1955
374. Hamwi, Goldberg: J.A.M.A., 159:1598, 1955
375. Garrod, O., Navarro, J., Pawan, G., Walker, G.:
Lancet II, 367, 1955
376. Halberg, Bittner, Albrecht, Martin, Spink, Okamo:
Eosinopenic activity of 9-alpha-fluorohydro-
cortisoneazetat in mice.
Z.Vitamin-Hormon- und Ferment Forschung
7:92, 1955
377. Villa- Balabio: Rev.Rhumat., 22:413, 1955
378. Beck, J.C.: The present status of ACTH and steroid
therapy in medicine
Ann.Int.Med., 43:667, 1955
379. Küchmeister, H., Weissbecker, L., Heinrich, K.:
Ein neues synthetisches Glucocorticoid in
orientierender Hinsicht.
Klin.Wschr., 33:978, 1955
380. Weissbecker, L.: Regulationsstörungen des Hypophysen-NNR-
Systems und ihre Behandlung
Vortrag auf der 7. Deutschen Therapiewoche
in Karlsruhe 1955

381. Overzier, C.: Addison-Behandlung mit Cortison-Derivaten
Ärztl. Wschr., 10:1173, 1955
382. Pasqualini, R.P.: Addison-Behandlung mit Prednison
Prensa méd. argent., 43:1894, 1956
383. Hudson, J.P.: 1. internationale Konferenz über Predni-
son und Prednisolon New York, 31.5. und
1.6.1955
384. Stuhlfaut, Bogner, Engelhardt, Gölkel, Prosiegel, Woller:
Med.Klin., 811, 1956
385. De Gennes-Fossay: Presse Méd., 1270, 1955
386. Appel, E.: Über die Behandlung des Addison mit
Prednisonen
Dtsch. Med. Wschr., 82:20, 1957
387. Randall, H.: Bull.N.Y.Acad.Sci., 30:278, 1954
388. Bergenstal, D., Dao, Th.:
Bull.N.Y.Acad.Med., 29:295, 1953
389. Harrison, Thorn, Jenkins:
Tr.Am.A. Genito-Urin.
Surgeons 1953 (in press)
390. Fourman, P., Horler, A.R.:
Lancet I, 334, 1954
391. De Gennes, L., Bricaire, H., De Fossay, B.:
Ann.d'Endocrin., 16:236, 1956
392. Thorn, G.W.: Clinical studies on bilateral complete
adrenalectomie in patients with severe
hypertensive vascular disease
Ann.Int.Med., 37:972, 1952
393. Thorn, G.W., Freif, Continho, S., Eisenberg, H.:
Relative effectiveness of several methods
of administering DOCA
J.Clin.Endocrinol., 1:967, 1941

394. Swingle, W.W., Barlow, G., Collins, E., Fedor, E., Welch, W.;
Rampona, J.: Endocrinology, Springfield III,
51:353, 1952
395. Baum, G., Grasser, H.:
Med.Mschr., 8:548, 1954
396. Thorn, G.W.: NNR-Insuffizienz, Diagnose und Behandlung.
Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart, 1953
397. Thorn, G.W., Forsham, P., Frawley, P., Wolson, L., Renold, A.,
Frederickson, D., Jenkins, D.:
Amer.J.Med., 10:59, 1951
398. Thorn, G.W.: Adrenal insufficiency
Springfield 1951
399. Thorn, G.W., Renold, A., Morse, W., Goldfien, A., Reddy, W.:
Ann.Int.Med., 43:979, 1955
400. Weissbecker, L.: Allgemeine Corticosteroidtherapie und ihre
Durchführung bei endocrinen Störungen und
Infektionskrankheiten.
Vortrag auf der 62. Tagung der Gesellschaft
für innere Medizin, Wiesbaden, 1956
401. Schäfer, : Dtsch.Med.Wschr., 82:107, 1957
402. Wawersik, F.: Acta. neuveget., 63 u. 179, 1955
403. Browne, J., Aronowitch, M., Beck, J.C., Leith, W., Meakins:
The treatment of co-existing Addison's disease
and active pulmonary tuberculosis.
Amer.J.Med.Sci., 228:491, 1954
404. Le Maistre, C., Tompet, R., McDermott, W.:
Ann.N.Y.Acad.Sci., 56:772, 1953
405. Houssay, B.A.: The influence of adrenal insufficiency during
pregnancy on the mother and on the offspring
Rev.Soc.Arg. de Biol., 21:316, 1945

406. Hills, A.G., Venning, E.H., Dohan, F., Webster, G.,
Richardson, E.M.: Pregnancy and adrenocortical function
J.Clin.Invest., 33:1466, 1954
407. Gurling, K.J., Rackow, F., Smith, M.:
Addison's disease complicated by pregnancy
and diabetes mellitus.
Lancet II, 316, 1954
408. Rolland, C.F., Matthews, J.D., Matthews, G.D.:
Pregnancy in Addison's disease
J.Obstetr. (Altrincham) N.S.,
60:57, 1953
409. Peschel, G.: Morbus Addison im Wochenbett
Z.inn.Med., 810 - 815, 1955
410. O'Sullivan, D.: Fatal obstetric shock due to Addison's
disease
J.Irish Med. Ass., 35:315, 1954
411. Graser: Zschr.Kinderhk., 63:251, 1942

L E B E N S L A U F

Geboren am 15. 9. 1931 als einziges Kind des Kaufmannes Ernst Geerling und seiner Frau Hildegard, geb. Zaudig, in Wuppertal, ging ich in die Volksschule in Berlin-Charlottenburg. Im Laufe des Krieges besuchte ich die Oberrealschulen in Berlin, Nordhausen und Lippstadt in Westfalen und bestand 1952 in Stuttgart das Abitur an der freien Waldorfschule.

Nach einem Semester Medizin-Studium in Köln, 2 Semestern in Bonn und 2 Semestern an der Universität München legte ich 1955 die ärztliche Vorprüfung in München ab.

Im Herbst 1958 bestand ich nach den 6 klinischen Semestern in München das medizinische Staatsexamen.

